



Cognitions sociales dans les troubles bipolaires avec comorbidité addictive

Christian Moriano

► To cite this version:

Christian Moriano. Cognitions sociales dans les troubles bipolaires avec comorbidité addictive. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01067229

HAL Id: dumas-01067229

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01067229>

Submitted on 23 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

COGNITIONS SOCIALES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES
AVEC COMORBIDITE ADDICTIVE

THESE

Présentée et soutenue le mercredi 9 octobre 2013

Par **MORIANO Christian**

Né le 24/07/1984 à Nice

Pour obtenir le diplôme de docteur en Médecine

Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Dominique PRINGUEY

Assesseur : Madame le Professeur Florence ASKENASY

Assesseur : Monsieur le Professeur Guy DAR COURT

Directeur : Monsieur le Docteur Frédéric JOVER

Co-Directeur : Maître de Conférence, Madame Galina IAKIMOVA

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René

M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth (50.04)	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
----------------	------------------------------

M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)

M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
(46.01)		
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
(54.04)		
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)		
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)

Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNÉ Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Monsieur le Professeur PRINGUEY,

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury,

Merci d'avoir su nous transmettre votre curiosité scientifique, vos connaissances et votre dynamisme.

Votre enthousiasme nous laissera un très bon souvenir de nos années d'internat, notamment à travers les séminaires inter-régionaux, où nous avons pu partager de très bons moments en votre présence.

Veillez trouver ici l'assurance de notre reconnaissance et notre profond respect.

Monsieur le Professeur DARCOURT,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

C'est avec beaucoup d'admiration que nous avons pu apprécier la richesse de vos interventions et de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'assurance de notre très haute considération.

Madame le Professeur ASKENASY,

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement, de votre disponibilité et de votre expérience clinique en pédopsychiatrie.

Soyez assurée de nos sincères remerciements et notre plus grande considération.

Monsieur le Dr Frédéric JOVER,

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Je te remercie pour ta grande disponibilité, ton écoute bienveillante et des conseils précieux au cours de la réalisation de ce travail.

Soit assuré de ma très grande reconnaissance et de ma plus grande admiration pour tes compétences cliniques et humanistes.

Bien amicalement.

Mme Galina IAKIMOVA, maître de conférence universitaire psychologue

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail.

Je te remercie pour ton aide précieuse dans la réalisation de notre étude clinique.

J'ai apprécié ta grande disponibilité, tes compétences de chercheuse, ta bienveillance, et ton soutien très important pour ce travail.

Soit assurée de ma très grande reconnaissance et de mon plus profond respect.

A mes parents, pour m'avoir tant donné, pour votre amour et votre soutien à toute épreuve.

A ma sœur Claire, pour notre complicité depuis toujours.

A Caroline, pour ton aide « professorale » durant cette dernière ligne droite de la thèse (ça y est, j'ai fini pour de bon cette fois-ci LOL !), ta joie de vivre et tous ces magnifiques moments déjà passés ensemble....

A toute ma famille : Betty, Alex, Diana, Hadrien, Roxanne, Maryse, Roger, Carole, Isabelle, Michel, Hugo, Gérard, Nicolas, Josette, Alain, Marie claudie, Géraldine, Adrien... Merci d'être venus. Pensées à mes grands-parents défunts.

A tous mes collègues d'internat :

-les « psys » ;-): Drew (mon meilleur pote ! pour toutes les aventures vécues ensemble en seulement 4ans, cosmiquement liés à jamais...), Sevan, Raph, Mag, Delphine, Hélène, Dumé, David, Anne, Mélanie, Audrey, Aurélie, Guillaume, Valérie, Claire, Nathalie, Louise émilie, Carole, Ambre, Robin, Camille, Laure, Marie, Mathilde, Nicolas, Patrizia, Claire, Vanessa, François... Et les anciens internes devenus chefs : Faouzi, Alexandre, Adeline, Stéphanie, Myriam, Magalie, Julie, Florent...

-Les « autres » : Fred (A tous ces mythes depuis 10ans, le meilleur pour la suite fou), Rémi, Cédric, Cécile, Clair, Cyril, Irina, Marion, Marlène, Greg.....et tous les autres....

Aux chefs rencontrés lors de ma formation : Faredj Cherikh, François Papetti (merci pour m'avoir conforté dans mon choix de la psychiatrie), Cateline Clad, Renaud David, Bruno Giordana, Frantz Kohl, Cornelius Chirita, Jean Charles Ardisson (et toute l'équipe de la petite maison ;-)... .

Aux collègues de promotion : Philippe (le musk), Pierre, Diego, Jo-hanna, Minimitch, Claire, Mélanie, Aline, Philippe, Lauriane.... Et à nos secrétaires Barbara et Monique.

A tous mes amis : les vieux fidèles du lycée, Vincent, Mary, Manu, Marine, Ali, Laurent, Christelle, Anthony, Jess, Julien, Laurie, Christophe... et tous les autres : Anna, Philippe, Christopher, Alexandre...

Aux partenaires de notre internat : Catherine, Medhi, Eric, Muriel, Didier....

Aux participants à ce travail : merci pour votre aide précieuse pour l'étude clinique : Lisa Farrugio (pour ta grande disponibilité et ta participation active à l'étude), Caude Baudu, l'équipe du centre expert de Monaco avec Iréna Cussac, Khaled Khamoun, Ségolène Mouliérac...

Aux futurs collègues et amis de la clinique la Costière : Jean-louis Just, Patrick Ferrer, Alain Salimpour, Gérard Marro, Patrick Diacono, Julien Arnaud, Georges Benichou... et à toute

l'équipe : Marie France, Anne, Mme Costa, Agnès... Merci de m'avoir aidé aussi pour mon étude clinique.

Aux différents formateurs et membres d'équipes rencontrées durant mon cursus d'interne :

-A Antibes : pour mes débuts en douceur : Leslie, Khalid, Edyta, Nathalie, Dr Dubreuil et Dr Mitaine...

-A Pasteur : Elodie Pascal, Michel Benoît (pour la richesse de ton enseignement), et tous les autres chefs...sans oublier notre secrétaire irremplaçable Michèle Matton... Je salue toute l'équipe: Michèle, les 2 Sandra, Jenny, Marie France, JP, Bruno, Sarah, Stéphane, Magali, Martine, Didier, Corine...

-A Lenval : Céline, Richard Bottari, Alessandra, Antoinette, Marie, Serge et tous les bons souvenirs au sein de ce bel hôpital.... Je salue aussi l'équipe de pédopsychiatrie de Cannes.

-A Sainte Marie : Pierre Giordano, Dominique Plasse, Virginie Morel, Aurélie Bernard...Et toute l'équipe de Saint-Lazare : Dominique, Cathy, Célia, Sarah, Nassera...

-Aux membres du CAP St Roch : Catherine Thiery, Laurent Gughenheim, Virginie Buisse et « toute l'équipe de choc » : Tristan, Clémentine, Romain, Jean Luc, Marion, Mathieu, Willy, Christophe, Audrey.... pour leur formation et leur soutien.

Table des matières

I. INTRODUCTION	15
II. CONCEPT DE TROUBLE BIPOLAIRE	17
1) Historique de la maladie maniaco-dépressive	17
2) Epidémiologie des troubles bipolaires	18
3) Clinique des troubles bipolaires	22
3.1) Les épisodes maniaques	22
3.1.1) Définition	22
3.1.2) L'état hypomaniaque	24
3.2) L'état mixte	25
3.2.1) Les critères diagnostiques	26
3.2.1.1) L'état mixte dépressif	27
3.2.1.2) La manie mixte (ou manie dysphorique)	27
3.2.2) Notion des tempéraments et d'état mixte	28
3.3) Les dépressions bipolaires	29
3.3.1) Epidémiologie	29
3.3.2) Enjeux diagnostiques	29
3.3.3) Aspects cliniques	30
3.4) Les symptômes psychotiques	34
4) Evolution et pronostic du trouble bipolaire	35
4.1) Evolution spontanée	35
4.1.1) L'âge de début	35
4.1.2) Nombre d'épisodes	36
4.1.3) Longueur des cycles et fréquence des épisodes	37
4.1.4) Durée des épisodes	38
4.2) Evolution sous traitement	38
4.3) Les facteurs précipitants	39
4.4) La période inter-critique	42
4.5) Pronostic à long terme	43
4.5.1) Les conduites suicidaires	43
4.5.2) Les comorbidités du trouble bipolaire	46
4.5.2.1) Les comorbidités psychiatriques	46
4.5.2.2) Les comorbidités addictives	48
4.5.2.3) Les comorbidités somatiques	48
4.5.3) Les troubles cognitifs chez les bipolaires	51
4.5.4) Fonctionnement psycho-social du sujet bipolaire	53
5) Etiopathogénie du trouble bipolaire	56

5.1) Neuro-imagerie du trouble bipolaire	56
5.2) Neurobiologie du trouble bipolaire	56
5.3) Génétique du trouble bipolaire	58
6) Traitement des troubles bipolaires :	61
6.1) Traitement médicamenteux des épisodes maniaques ou mixtes	62
6.2) Traitement médicamenteux des épisodes dépressifs majeurs	65
6.3) Traitement préventif de la période intercritique	68
6.4) Les traitements non-médicamenteux	68
6.4.1) les psychothérapies	69
6.4.2) La remédiation cognitive	71
6.4.3) la psychoéducation (PE)	72
6.5) Les techniques électro-magnétiques	76
III. TROUBLE BIPOLAIRE ET ADDICTIONS	77
1) L'alcool	82
1.1) Epidémiologie	82
1.2) Hypothèses étiopathogéniques de la comorbidité	83
1.3) Clinique du trouble bipolaire avec comorbidité addictive	87
1.4) Prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire avec comorbidité addictive	88
2) Le cannabis	92
IV. LES COGNITIONS SOCIALES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE	93
1) La prise de décision	97
2) Compréhension des émotions	98
3) Théorie de l'esprit (TDE)	101
4) L'empathie	106
5) Le raisonnement social	107
V. CAS CLINIQUES	110
VI. ETUDE EXPERIMENTALE : « COGNITIONS SOCIALES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES AVEC COMORBIDITE ADDICTIVE »	130
1) Justification de l'étude	130
2) Objectifs et hypothèses de l'étude	131
3) Matériels et méthodes	132
3.1) La population étudiée	132
3.2) Les outils d'évaluation	133
3.2.1) Evaluation clinique des patients bipolaires	133
3.2.2) Evaluation clinique des témoins	135
3.2.3) Evaluation de la cognition sociale	136
3.3) Le recueil des données	137
3.4) L'analyse statistique	137

4)Résultats	138
4.1) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques	138
4.2) Les traitements pris au moment de l'étude	142
4.3) Etude de la reconnaissance des émotions faciales	143
4.3.1) L'effet principal 1 : « Groupe »	143
4.3.2) L'effet principal 2 : « Type Emotion »	143
4.3.3) L'effet d'interaction : « Groupe » et « Type Emotion »	144
4.3.4) Principales corrélations entre les variables socio-démographiques et cliniques et la reconnaissance des émotions faciales	145
4.4) Etude de l'attribution d'intention mesurée par l'échelle AIHQ	147
4.4.1) Effet principal 1 : « groupe »	147
4.4.2) Effet principal 2 :« Type Situation »	147
4.4.3) Effet principal 3 : « Type Indice »	147
4.4.4) Effet d'interaction : « groupe », « Type situation » et « Type Indice »	147
4.4.5) Principales corrélations entre les variables sociodémographiques/cliniques et l'attribution d'intention	151
4.5)Etude des cognitions sociales entre le groupe de patients bipolaires alcool-dépendants et le groupe de patients non dépendants	152
5)Discussion	155
V.CONCLUSION	164
VI.REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	166
VII.ANNEXES	193

I. INTRODUCTION

Le trouble bipolaire est un trouble mental fréquent qui atteint plus de 1.5% de la population (Angst, 2003), et qui est caractérisée par l'alternance d'épisodes thymiques entrecoupées de phases de rémission. Il s'agit d'une maladie grave, débutant chez l'adulte jeune. Elle est marquée par la sévérité et la fréquence des rechutes, le taux de suicide élevé (plus de 15% des sujets) (Goodwin, 2007), les difficultés sociales, conjugales et professionnelles, la comorbidité alcoolique ou les abus de substance en général, ainsi que l'importance des actes médico-légaux. Le traitement préventif repose sur le plan pharmacologique sur des régulateurs de l'humeur associés à un suivi régulier et au respect de règles d'hygiène de vie, décrites dans des programmes de psychoéducation.

Les facteurs psychosociaux et les événements de vie jouent indéniablement un rôle fondamental dans le déclenchement des rechutes. De plus, les abus de substances, telles l'alcool ou le cannabis, souvent utilisées comme des calmants ou encore des psychostimulants chez ces patients confrontés à ce « mal-être » cyclique viennent aussi déstabiliser l'évolution du trouble bipolaire en compliquant sa symptomatologie (cycles rapides, épisodes mixtes, augmentation du risque suicidaire) et sa prise en charge thérapeutique (moindre efficacité des traitements) (Vieta et colomb, 2001). Malgré cette évolution cyclique des troubles bipolaires, ces patients sont aussi symptomatiques pendant les phases de rémission. En effet, des symptômes résiduels ou des troubles cognitifs perturbent aussi le fonctionnement psychosocial des sujets bipolaires en phase inter-critique. Récemment, des tests plus écologiques, étudiant les fonctions cognitives des patients dans des situations de la vie quotidienne, domaine appelé « cognitions sociales » (Allain et Le Gall, 2008), permettent de mieux comprendre les problèmes d'interactions sociales de ces patients.

Les cognitions sociales chez les bipolaires euthymiques sont, à présent, très étudiées dans la littérature, mais les résultats restent contradictoires et ne permettent pas encore de conclure à des déficits spécifiques. En effet, il n'existe que peu d'études sur les tâches complexes (et donc adaptées au quotidien) de la théorie de l'esprit chez ces patients. De plus, aucune étude à notre connaissance ne se concentre sur l'impact de la comorbidité alcoolique, pourtant fréquente (près de 40% des sujets atteints), sur les cognitions sociales des bipolaires.

La première partie de ce travail sera consacrée à un rappel du concept de trouble bipolaire, de la clinique, de l'évolution, de l'éthiopathogénie et de la thérapeutique. Nous nous attarderons plus particulièrement sur la comorbidité addictive dans le trouble bipolaire.

Puis, nous exposerons une revue de la littérature sur les cognitions sociales, notamment chez les sujets bipolaires.

Dans la deuxième partie, nous illustrerons notre sujet par trois observations cliniques.

Enfin, dans une troisième partie, nous décrirons notre étude, portant sur l'évaluation des cognitions sociales chez 35 sujets bipolaires euthymiques comparés à 30 témoins et sur l'effet de la comorbidité alcoolique dans cette population de patients bipolaires.

II. CONCEPT DE TROUBLE BIPOLAIRE

1) Historique de la maladie maniaco-dépressive

Les premières descriptions de ces troubles remontent à l'Antiquité avec Hippocrate (460-370 av. JC). Après lui, de nombreux auteurs ont confirmé l'existence de liens entre manie et mélancolie (Arrétée de Cappadoce en 150, Alexandre de Tralle en 575, Avicenne en 1000....).

Beaucoup ont souligné la fréquence des alternances manie-mélancolie et l'existence probable d'une perturbation commune à ces deux états (T. Lempérière, 1995). Deux auteurs regroupent ces syndromes au sein d'une même maladie : Falret « la folie circulaire » et Baillarger « la folie à double forme ».

C'est Emil Kraepelin qui introduit à la fin du XIX^e siècle le terme de « maniaco-dépression ». Son travail a permis de différencier « la folie maniaco-dépressive » des autres psychoses et notamment la démence précoce renommée « schizophrénie » par Bleuler (JD Guelfi et F. Rouillon, 2007).

Dans la 8^{ème} édition de son traité, Kraepelin prend en compte le caractère endogène et la récurrence des accès comme principales caractéristiques de la maladie, reléguant la polarité des accès au second plan. Il met en évidence l'état mixte ainsi que la mélancolie et la manie. Il considère cet état mixte comme le signe de la parenté des deux entités et de la probable unicité du processus pathologique.

On doit à Kleist et son élève K. Leonhard, la première contestation de la conception unitaire de Kraepelin. En 1957, Leonhard propose une nouvelle nosographie des psychoses affectives où sont différenciées les formes bipolaires (caractérisées par la survenue d'épisodes dépressifs et maniaques chez un même individu) et les formes monopolaires (caractérisées par la récurrence d'épisodes dépressifs psychotiques ou plus exceptionnellement de manies sans accès de forme opposée). Cette distinction est confirmée

par J.Angst en 1966, C.Perris en 1966 et G.Winokur en 1969 (cités par T.Lempérière ,1995). La différence entre ces deux formes est validée par la mise en évidence d'antécédents familiaux chez les bipolaires par rapport aux unipolaires.

2) Epidemiologie des troubles bipolaires

Dans la population générale, les études de prévalence sur la vie des troubles bipolaires rapportent des chiffres situés entre 0.2% et 5.1% au sein de différents pays sur 5 continents. Les taux de prévalence varient selon la définition du trouble bipolaire et de la population étudiée (Sentissi, 2007). Ces études se sont focalisées plutôt sur le trouble bipolaire de type I (Rouillon ,2005). Comme le souligne Angst et coll. (2003), si l'on prend en compte le trouble bipolaire de type II et la cyclothymie, la notion de spectre bipolaire, les taux sont beaucoup plus élevés (de 2.6% à 7.8%). L'enquête américaine ECA portant sur 18252 personnes de la population générale, rapporte des chiffres de prévalence sur la vie entière compris entre 1.3% et 3.4% selon les critères diagnostiques élargis.

La classification d'Akiskal et Pinto, 1999 (validée en France 2006) repose sur l'existence de huit formes différentes de trouble bipolaire, allant des aspects les plus proches des troubles psychotiques aux formes évocatrices des troubles de la personnalité :

Bipolaires ½	Trouble schizobipolaire
Bipolaire I	Maladie maniaco-dépressive
Bipolaire I ½	Dépression avec hypomanie prolongée
Bipolaire II	Dépression avec hypomanie spontanée
Bipolaire II ½	Dépression avec tempérament cyclothymique
Bipolaire III	Dépression avec hypomanie associée à un traitement antidépresseur ou autre traitement somatique
Bipolaire III ½	Oscillations marquées de l'humeur dans un contexte d'abus de substances ou d'alcool
Bipolaire IV	Dépression avec tempérament hyperthymique

Akiskal en 1983 a proposé la notion de tempérament, partie la plus biologique, génétique, impliquée dans les mécanismes de régulation de l'humeur. Au niveau thymique, quatre tempéraments fondamentaux ont été isolés : les tempéraments hyperthymiques, cyclothymiques, dysthymiques et irritables. Ces tempéraments répartis de manière inégale dans la population générale, préexisteraient en tant que vulnérabilité génétique ou bien même en tant que signes prodromiques aux pathologies thymiques et influenceraient leur cours. Les sujets porteurs de cette susceptibilité génomique ont dès leur plus jeune âge un être au monde particulier « dasein » (inné), qui correspond à une grille de lecture particulière des événements de vie, où se greffera le caractère (acquis) avec une action modulatrice. La personnalité représenterait un temps plus tardif du développement, une élaboration secondaire que le sujet thymique opérerait en composant entre son tempérament issu de la génétique (stable) et les acquis gravés au niveau de son caractère dans un mouvement dynamique d'interactions permanentes. Cette composition servirait de modèle d'adaptation au sujet dans un équilibre plus ou moins stable.

Les critères diagnostiques selon Akiskal, 1983 :

I. Tempérament cyclothymique :

- (1) Début précoce indéterminé (<21ans)
- (2) Cycles courts intermittents avec euthymie peu fréquents
- (3) Troubles biphasiques caractérisés par des oscillations brutales d'une phase à l'autre avec manifestations subjectives et comportementales
- (4) Manifestations subjectives :
 - Léthargie alternant avec euthymie
 - Pessimisme et ruminations alternant avec optimisme et attitudes insouciantes
 - Obtusion mentale alternant avec une pensée aiguë créative
 - Estime de soi incertaine oscillant entre une faible confiance en soi et une confiance excessive mégalomane.
- (5) Manifestations comportementales :
 - Hypersomnie alternant avec un besoin réduit de sommeil

- Repli introversif alternant avec une recherche sociale désinhibée
- Restriction de la production verbale alternant avec logorrhée
- Pleurs inexpliqués alternant avec des plaisanteries et facéties excessives
- Irrégularité qualitative et quantitative marquée dans la productivité associée à des horaires inhabituellement élevées au travail.

II. Tempérament hyperthymique :

- (1) Début précoce indéterminé (<21)
- (2) Traits hypomaniaques « sub-syndromiques » intermittents avec euthymie rare
- (3) Courts dormeurs habituels (<6h même les WE)
- (4) Dénégation excessive
- (5) Traits de personnalité hypomaniaque :
 - Irritable, gai, trop optimiste, exubérant
 - Naïf, trop confiant, assuré, vantard, empathique ou mégalomane
 - Vigoureux, entreprenant, imprévoyant, prodigue, impulsif
 - Bavard
 - Chaleureux, avide de contact, extraverti
 - Intrusif, se mêlant de tout
 - Désinhibé, avide de sensation, avec promiscuité.

III. Tempérament dysthymique sub-affectif :

- (1) Début précoce indéterminé (<21)
- (2) Dépression intermittente de faible intensité, non secondaire à une pathologie non affective
- (3) Hypersomnolence inhabituelle (>9h par jour)
- (4) Tendance à broyer du noir, anhédonie, inertie psychomotrice (pire le matin)
- (5) Traits de personnalité dépressive :
 - Sombre, pessimiste, sans humour, incapable de s'amuser
 - Calme, silencieux, passif, indécis
 - Sceptique, hypercritique, plaintif

- Préoccupations et rumination
- Consciencieux et discipliné
- Autocritique, reproches et péjorations de soi-même
- Préoccupation pour son inadéquation, les échecs et les événements négatifs jusqu'à jubilation morbide de ses propres échecs.

IV. Tempérament irritable :

- (1) Début précoce indéterminé (<21)
- (2) Habituellement d'humeur changeante irritable et colérique avec euthymie peu fréquente
- (3) Tendance à ruminer, à broyer du noir
- (4) Hypercritique et plaintif
- (5) Mauvaises plaisanteries
- (6) Obstructionnisme
- (7) Agitation dysphorique
- (8) Impulsivité
- (9) Ne remplit pas les critères de personnalité antisociale, de troubles déficitaires de l'attention résiduelle ou des troubles épileptiques.

Dans la population clinique, environ 15% des consultants de psychiatrie souffriraient de troubles bipolaires. Chez les consultants de médecine générale, le trouble bipolaire est sans doute sous- évalué (Rouillon, 2005).

Le sexe ratio est de 1 pour les troubles bipolaires. On note cependant quelques différences chez les femmes, ayant un début plus tardif, une fréquence plus élevée d'épisodes dépressifs et de cycles rapides.

L'âge de début est précoce, plus de la moitié des sujets atteints présentent des troubles avant l'âge de 18 ans (Gay, 2007). La durée moyenne entre l'apparition des premiers symptômes et le premier traitement est d'environ 10 ans.

L'évolution à long terme est marquée par une morbidité et une mortalité importantes, avec un taux de suicide compris entre 5 et 20% et une diminution de l'espérance de vie d'approximativement 10 ans par rapport à la population générale (Sentissi, 2007).

3) Clinique des troubles bipolaires

3.1) Les épisodes maniaques

3.1.1) Définition

L'épisode maniaque se définit par une humeur élevée, euphorique et/ou irritable, persistante pendant au moins une semaine, associée à une hyperactivité physique et psychique.

Critères d'un épisode maniaque selon le DSM IV :

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, pendant au moins une semaine (ou toute autre durée si une hospitalisation est nécessaire).
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (4 si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité suffisante.
 - (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
 - (2) Réduction du besoin de sommeil (p.ex., le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - (4) Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 - (5) Distractibilité (p.ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
 - (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.

(7) Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).

C. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'un épisode mixte.

D. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel, des activités sociales ou des relations interpersonnelles, ou pour nécessiter l'hospitalisation afin de prévenir des conséquences dommageables pour le sujet ou pour autrui, ou bien il existe des caractéristiques psychotiques.

E. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex. substance donnant lieu à un abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (par ex. hyperthyroïdie).

NB : des épisodes d'allure maniaque clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (par ex. médicament, sismothérapie, photothérapie) ne doivent pas être pris en compte pour le diagnostic de trouble bipolaire I.

On peut classer la manie de manière dimensionnelle comme dans l'étude EPIMAN (Azorin, 2000) : c'est autour d'un facteur majeur de la manie, représenté par l'activation-instabilité psychomotrice, que quatre autres facteurs indépendants ont été retrouvés : « Gald » (dimension euphorique), « Sad » (dépressive), « Bad » (dysphorique ou hostile), et « Mad » (psychotique).

D'autre part, on peut proposer une classification plus catégorielle, comme dans l'étude EMBLEM (Van Rossum et Vieta, 2008) : avec une manie dite typique (59% des cas), une manie psychotique (28%) et enfin une duale (13%) (avec une comorbidité addictive). Les deux dernières formes sont plus graves, de pronostic plus sévère, et moins sensible à la thérapeutique.

3.1.2) *l'état hypomaniaque*

Il présente les mêmes caractéristiques que l'état maniaque, mais les symptômes sont moins intenses et moins invalidants. Le diagnostic d'un état hypomaniaque peut se poser lorsque les symptômes persistent au moins quatre jours.

Critères d'un épisode hypomaniaque selon le DSM IV :

- A. Une période nettement délimitée durant laquelle l'humeur est élevée de façon anormale et persistante, expansive ou irritable, clairement différente de l'humeur non dépressive habituelle, et ce, tous les jours pendant au moins 4 jours.
- B. Au cours de cette période de perturbation de l'humeur, au moins 3 des symptômes suivants (quatre si l'humeur est seulement irritable) ont persisté avec une intensité significative.
 - (1) Augmentation de l'estime de soi ou idées de grandeur
 - (2) Réduction du besoin de sommeil (p.ex., le sujet se sent reposé après seulement 3 heures de sommeil).
 - (3) Plus grande communicabilité que d'habitude ou désir de parler constamment.
 - (4) Fuite des idées ou sensations subjectives que les pensées défilent.
 - (5) Distractibilité (p.ex., l'attention est trop facilement attirée par des stimuli extérieurs sans importance ou insignifiants).
 - (6) Augmentation de l'activité orientée vers un but (social, professionnel, scolaire ou sexuel) ou agitation psychomotrice.
 - (7) Engagement excessif dans des activités agréables mais à potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables).
- C. L'épisode s'accompagne de modifications indiscutables du fonctionnement, qui diffère de celui du sujet hors période symptomatique.
- D. La perturbation de l'humeur et la modification du fonctionnement est manifeste pour les autres.

E. La sévérité de l'épisode n'est pas suffisante pour entraîner une altération marquée du fonctionnement professionnel ou social, ou pour nécessiter l'hospitalisation, et il n'existe pas de caractéristiques psychotiques.

F. Les symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex. substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une affection médicale générale (par ex. hyperthyroïdie).

NB : des épisodes d'allure maniaque clairement secondaires à un traitement antidépresseur somatique (par ex. médicament, électrothérapie, photothérapie) ne doivent pas être en compte pour le diagnostic de trouble bipolaire II.

3.2) L'état mixte

Jean-Pierre Falret en 1860, est le premier à avoir parlé « d'état mixte » pour définir la coexistence d'idées tristes et d'une excitation maniaque. C'est la troisième forme clinique de la « folie maniaco-dépressive » d'E. Kraepelin qu'il décrivait comme une association à des degrés divers de symptômes mélancoliques et maniaques. Il retiendra 6 descriptions cliniques de ces états mixtes selon trois axes symptomatiques : l'humeur, le cours de la pensée, l'activité psychomotrice. Les états mixtes sont ainsi classifiés selon le caractère « maniaque » ou « dépressif » de ces trois secteurs :

- La manie dépressive ou anxieuse
- La dépression agitée
- La manie improductive
- La stupeur maniaque
- La dépression avec fuite des idées
- La manie inhibée

E.Kraepelin pensait que l'évolution des états mixtes sur le long cours était plus péjorative que les formes typiques, avec plus de rechutes, des hospitalisations plus fréquentes et plus longues, et la persistance de symptômes résiduels intercritiques (Thauvin, 2007).

A l'heure actuelle, cette pathologie reste encore très sous-estimée. Selon les résultats de la méta-analyse de MC Elroy, 1992 (cité par Thauvin, 2007) portant sur 981 patients, la prévalence de l'état mixte chez les patients présentant une symptomatologie maniaque varient entre 5 et 70% selon les études, avec une moyenne de 31%. Cette prévalence serait nettement augmentée chez les femmes et les adolescents (Thauvin, 2007).

3.2.1) Les critères diagnostiques

Les états mixtes définis par le DSM-IV dans le cadre du trouble bipolaire I, associe des critères d'épisode dépressif majeur à ceux d'un accès maniaque, presque tous les jours depuis au moins une semaine.

Selon la nouvelle définition du DSM-V, la combinaison de tous les critères à la fois de dépression et de manie dans un même temps étaient rarement retrouvée en clinique, la définition de l'état mixte a alors été affinée (Vieta, 2013) :

- Pour un épisode maniaque ou hypomaniaque, on peut évoquer l'état mixte, devant les symptômes dépressifs associés suivants : humeur basse, diminution des intérêts et de l'élan vital, hyporéactivité émotionnelle, asthénie, et idées de mort récurrentes. Au moins 3 de ces symptômes doivent être présents, tous les jours, pendant au moins les 7 jours les plus récents de l'épisode maniaque, ou bien les 4 jours les plus récents de l'épisode hypomaniaque en cours.
- Pour un épisode dépressif majeur, on peut évoquer l'état mixte devant les symptômes maniaques ou hypomaniaques suivants : humeur élevée, augmentation de l'estime de soi, diminution des besoins de sommeil et augmentation de l'énergie ou de l'activité orientée vers un but. Au moins 3 de ces symptômes doivent être présents, tous les jours, les quinze jours les plus récents d'un épisode dépressif majeur.

3.2.1.1) L'état mixte dépressif

Il est défini par un épisode dépressif associé à des symptômes hypomaniaques. Les caractéristiques les plus fréquemment retrouvées dans ces épisodes sont l'irritabilité, la labilité de l'humeur, l'augmentation du risque suicidaire (Thauvin, Limousin 2007). D'après Kraepelin, l'irritabilité (symptôme d'hypomanie) ne pouvait être présente uniquement dans le cas d'un épisode dépressif mixte. Kraepelin et Weygandt décrivent une « dépression agitée » incluant l'irritabilité, l'agitation psychomotrice et une logorrhée (Benazzi, Akiskal 2005). Benazzi, 2001 a étudié le nombre de symptômes hypomaniaques au cours d'un épisode dépressif majeur pour définir la prévalence d'états mixtes dépressifs dans une cohorte de sujets bipolaires II et de sujets dépressifs unipolaires. Au moins un symptôme hypomaniaque était présent chez 90% des patients et au moins 3 symptômes hypomaniaques étaient présents chez 28.5% de l'ensemble de la cohorte. Cependant, ces symptômes étaient plus présents chez les bipolaires type II, les plus fréquemment rencontrés étaient : l'irritabilité, la logorrhée, la distractibilité et la tachypsychie. Koukopoulos en 1992 précise que ces états de dépression agitée peuvent conduire à des diagnostics erronés de troubles de la personnalité.

3.2.1.2) La manie mixte (ou manie dysphorique)

Elle est caractérisée par une exaltation de l'humeur au 1^{er} plan, associée à un comportement d'irritabilité, d'hostilité voire d'agressivité à haut risque médico-légal. Le risque suicidaire est très élevé au cours de ces accès (Thauvin, Limosin 2007). Cette forme serait plus fréquemment observée chez les femmes, les sujets au tempérament pré-morbide dépressif ou cyclothymique. Le diagnostic de ce trouble est souvent tardif car confondu avec des troubles anxieux ou de personnalité (Hantouche, Akiskal 2006).

Katin et Goodwin en 1972 (cités par Henry, 2006) mettent en évidence la survenue de symptômes dépressifs au cours de tous les accès maniaques, sans pour autant être synonyme d'états mixtes. De plus, dans certains travaux, la symptomatologie dépressive évolue avec la même intensité que la symptomatologie maniaque (Henry, 2006). Ces résultats font évoquer

la grande labilité émotionnelle des patients maniaques décrite par E.Kraepelin et illustrée par Henry Ey dans son manuel de psychiatrie.

L'étude française EPIMAN portant sur 104 patients en phase maniaque a tenté de distinguer l'état maniaque pur de la manie dysphorique. Cette étude a permis d'identifier 3 symptômes dépressifs permettant d'évoquer le diagnostic de manie dysphorique : les idées de mort ou de suicide (93%), une humeur dépressive (86%), le sentiment de désespoir ou d'être sans aide (Akiskal, 1998).

3.2.2) Notion des tempéraments et d'état mixte

La notion des tempéraments a été décrite par Akiskal. Ils pourraient représenter une voie développementale vers la bipolarité. Ils se situeraient sur un continuum avec les troubles thymiques. Ainsi, ils peuvent être considérés comme facteurs prédictifs de survenue des troubles bipolaires mais aussi comme arguments pour la classification des troubles bipolaires (Van Den Bulke, 2005).

Akiskal définit 4 tempéraments : hyperthymique, cyclothymique, dysthymique, irritable. Ils peuvent être considérés comme une vulnérabilité ou un élément de base du trouble de l'humeur, ou bien comme un prodrome, état prémorbide ou également comme une forme atténuée de la pathologie.

La conceptualisation des tempéraments a permis d'évoluer dans la compréhension de l'état mixte. Certains auteurs pensent que cet accès pourrait être le résultat d'un conflit entre tempérament et un accès thymique de polarité opposée (Akiskal, 1998 et Perugi, 1997 cités par Van Den Bulke et Henry, 2005). L'état mixte serait donc le produit de l'intrusion d'une phase d'excitation dans une constitution dépressive, ou à l'inverse, le développement d'un épisode mélancolique chez un sujet hyperthymique (Van Den Bulke et Henry, 2005).

3.3) Les dépressions bipolaires

3.3.1) *Epidémiologie*

Les épisodes dépressifs étant plus fréquents que les épisodes hypomaniaques/maniaques au cours des troubles bipolaires, les bipolaires consultent en majorité à l'occasion d'une dépression. Les travaux de Judd, 2002 retrouvent dans une population souffrant de troubles bipolaires de type I, au cours du suivi d'une durée moyenne de 12.8 ans, la présence de symptômes pendant 47% du temps, dont 3 fois plus de temps en phase dépressive que maniaque.

Plusieurs études ont montré qu'environ 40% des patients présentant un épisode dépressif majeur, qu'il s'agisse de patients hospitalisés ou vus en consultation, souffraient de troubles bipolaires (Kaye, 2005).

En outre, 35% à 60% des patients bipolaires semblent débiter leurs maladies par un épisode dépressif majeur, ce qui rend le diagnostic différentiel avec la dépression bipolaire particulièrement délicat. Plusieurs études ont indiqué que les caractéristiques de la bipolarité pouvaient être détectées chez près d'un quart des patients ayant reçu le diagnostic de dépression unipolaire (Hantouche et Akiskal, 1998). Les raisons pouvant expliquer ces problèmes diagnostiques sont les difficultés que les patients ont à se souvenir des épisodes hypo/maniaques, compte tenu de l'impact sur leurs fonctionnements, considérés comme valorisant en raison du sentiment d'énergie et d'aisance sociale procuré.

3.3.2) *Enjeux diagnostiques*

La non-reconnaissance du caractère bipolaire d'un état dépressif peut avoir des conséquences sérieuses en termes de pronostic. En effet, les états dépressifs sont associés au risque suicidaire, ainsi qu'aux comorbidités tant psychiatriques que somatiques (Post, 2005). 20 à 25% des patients atteints de trouble bipolaire font au moins 1 tentative de suicide, 15 à 20% meurent par suicide (Gay, 2007). Les dépressions ont un retentissement plus marqué que

les épisodes maniaques sur la vie professionnelle, sociale et familiale des patients (Calabrese et Hirschfeld, 2004). Le retard diagnostique conduit à prescrire des antidépresseurs sans couverture thymorégulatrice, ce qui favorise des virages maniaques et la survenue de cycles rapides, de même qu'une résistance aux traitements (Kaye, 2005).

3.3.3) Aspects cliniques

Les épisodes dépressifs témoignent d'un affaiblissement douloureux de l'humeur qui affecte les différentes sphères de la vie psychique, la cognition, les émotions, la motricité mais aussi les rythmes vitaux du sommeil et de l'appétit, ou la capacité à éprouver du plaisir et apprécier l'image de soi (Azorin, 2006).

Critères d'un épisode dépressif majeur selon le DSM IV :

Au moins cinq symptômes suivants doivent avoir été présents pendant une même période d'une durée de deux semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

N.B : ne pas inclure de symptômes qui sont manifestement imputables à une affection médicale générale, à des idées délirantes ou à des hallucinations non congruentes à l'humeur.

(1) Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (p.ex, se sent vide ou triste) ou observée par les autres (p.ex, pleure).

N.B : éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(3) Perte ou gain de poids significatif en l'absence de régime (p.ex, modification du poids corporel en un mois excédant 5%) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.

N.B : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de ralentissement intérieur ou de fièvre).

(6) Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut-être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou sentir coupable d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensée de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères d'épisode mixte.

C. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex, une substance donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p.ex, hypothyroïdie).

E. Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par un deuil, c'est-à-dire après la mort d'un être cher, les symptômes persistent pendant plus de deux mois ou s'accompagnent d'une altération marquée du fonctionnement, de préoccupations morbides, de dévalorisation, d'idées suicidaires, de symptômes psychotiques ou d'un ralentissement psychomoteur.

Si devant un épisode dépressif majeur la mise en évidence d'antécédents d'épisodes maniaques et hypomaniaques permet généralement d'en reconnaître le caractère bipolaire, le diagnostic s'avère plus difficile quand de tels antécédents ne sont pas présents. Dans ce

dernier cas, il existe néanmoins un certain nombre de variables prédictrices d'une évolution bipolaire ou unipolaire. Ces variables ont fait l'objet d'études de validation résumées dans plusieurs revues de la littérature reprises par Azorin, 2011 :

Angst et al. 2003 ont suggéré l'introduction dans le DSM-V, d'une spécification pour caractéristiques bipolaires en présence d'un épisode dépressif majeur :

- A. un épisode d'humeur élevé ou irritable, ou bien un épisode d'activité accrue.
- B. Au moins trois symptômes de ceux figurant dans le critère B de l'épisode maniaque dans le DSM-IV.
- C. Au moins une des trois conséquences suivantes :
 - changement observable et sans équivoque du fonctionnement non caractéristique du comportement usuel du sujet.
 - altération marquée du fonctionnement social ou occupationnel observable par autrui.
 - nécessité d'une hospitalisation ou d'un traitement ambulatoire.
- D. Absence de critères de durée minimale ou de critères d'exclusion.

Éléments discriminatifs des dépressions bipolaires versus unipolaires (Kaye, 2005):

	Bipolaire	Unipolaire
Abus de substance	Très élevé	Modéré
Histoire familiale	Presque constante	Quelquefois
Saisonnalité	fréquente	Occasionnelle
1^{er} épisode < 25 ans	Très fréquent	Quelquefois
Trouble post-partum	Très fréquent	Quelquefois
Tb psychotique < 35ans	Très prédictif	Peu fréquent
Formes atypiques	Fréquentes	Occasionnelles
Labilité de l'humeur	Typique	Inhabituel
EDM récurrents > 3	Fréquents	Inhabituels
Manie / hypomanie sous antidépresseurs	Prédictive	Inhabituel
EDM brefs < 3mois	Suggestifs	Inhabituels
Epuisement de l'effet des antidépresseurs	Suggestif	Inhabituel
Dépression mixte	Prédictif	Rare

Approche « probabiliste du diagnostic de dépression bipolaire chez un sujet présentant un épisode dépressif majeur sans un antécédent clair d'un épisode hypo/maniaque (Mitchell, 2008) :

	Dépression bipolaire si \geq 5 caractéristiques	Dépression unipolaire si \geq 4 caractéristiques
Symptomatologie	Hypersomnie Hyperphagie/prise poids « Membres de plomb » Ralentissement psychomoteur Trouble psychotique Culpabilité pathologique Labilité de l'humeur	Insomnie initiale Perte appétit /poids Activité normale/accrue Plaintes somatiques
Evolution	Début 1 ^{er} EDM < 25 ans Multiples EDM \geq 5	Début 1 ^{er} EDM > 25 ans EDM actuel long > 6 mois
Histoire familiale	Troubles bipolaires	Absence d'ATCD

De plus, la notion de « dépression agitée » évoque également le spectre bipolaire, vu ses liens avec les dépressions mixtes et la présence d'une histoire familiale de trouble bipolaire (Akiskal et Benazzi, 2005).

3.4) Les symptômes psychotiques

Les deux stades du bipôle thymique peuvent dans leurs alternances maniaco-dépressives s'associer fréquemment à une perte de contact avec la réalité se traduisant par des productions mentales psychotiques à type de délire : de toute puissance mégalomane ou encore de ruine et de culpabilité comme dans les mélancolies. Ces formes qualifiées de « troubles bipolaires avec caractéristiques psychotiques » sont généralement synonymes de moins bon pronostic au niveau des rechutes, de la durée des phases thymiques et de l'adaptation sociale.

Le diagnostic différentiel avec les troubles schizo-affectifs est souvent difficile, les troubles psychotiques du sujet bipolaire doivent être congruents à l'humeur et ne pas être présents lors de la période inter-critique de la maladie. La question d'individualisation d'un trouble de l'humeur avec symptômes psychotiques et les liens forts mis en évidence entre trouble bipolaire et schizophrénie, notamment lors des épisodes psychotiques ou pour les troubles cognitifs similaires (Vidailhet, 2009) en période inter-critique, remettent en question la dichotomie classique entre les deux troubles. Kraepelin parlait déjà de dimension commune entre les deux maladies. Plusieurs modèles explicatifs existent : le premier, celui du « continuum psychotique » proposé par T. Crow en 1995 (allant des troubles dépressifs unipolaires aux schizophrénies déficitaires) postule l'existence d'un seul gène à l'origine des différents troubles, dont le type de variant déterminerait la clinique du trouble. Robin Murray en 2004 a proposé un modèle d'une vulnérabilité commune lié à plusieurs gènes, le rôle de l'environnement y est important, la schizophrénie étant la conséquence d'agressions supplémentaires au cours du développement du système nerveux central. Le second modèle est le maintien d'un découpage catégoriel, mais qui nécessiterait un redécoupage par rapport aux modèles actuels, pour prendre en compte les nouvelles données de la génétique, de l'imagerie et des neurosciences cognitives.

4) Evolution et pronostic du trouble bipolaire

4.1) Evolution spontanée

4.1.1) L'âge de début

L'âge de début du trouble est très variable en fonction de la définition retenue pour faire l'évaluation. L'âge moyen du diagnostic de la maladie se situe entre 20 et 25ans, mais il apparaît de plus en plus évident qu'il existe des formes à début précoce entre l'âge de 13 et 15ans. Il apparaît même que chez les sujets diagnostiqués à l'âge adulte, il existait dans 25 à 45% des cas, des signes à l'adolescence (Henry, 2005).

Le trouble bipolaire à début précoce (âge de début < 21ans) serait associé à un moins bon pronostic avec des épisodes plus sévères, une moins bonne réponse aux régulateurs de l'humeur (type lithium) et une évolution plus fréquemment chronique (Bellivier, 2006). Il est noté, dans cette forme à début précoce, plus de comorbidités comme les troubles anxieux, addictifs et suicidaires. La comorbidité avec l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) semble assez spécifique du trouble bipolaire à début précoce avec 60 à 90% des enfants diagnostiqués bipolaires qui remplissent également les critères du THADA. Des biomarqueurs génétiques (Cf. chapitre 5.3) Génétique du trouble bipolaire), immuno-inflammatoires et de neuro-imagerie sont en cours de validation à but diagnostique et thérapeutique de cette forme clinique fréquente (Geoffroy, 2012).

Angst en 1986 publie une revue de la littérature qui permet de retrouver une dizaine d'études confirmant la possibilité d'un début du trouble bipolaire tardif entre 45 et 50ans, plutôt chez les femmes (Bougerol, 1995).

Le trouble bipolaire de l'enfant est à ne pas confondre avec le « dysruptive mood dysregulation disorder » (DMDD), qui pourrait être traduit comme trouble des colères intempestives de l'enfant, défini par le nouveau DSM-V par : des crises de colères disproportionnées par rapport à la situation, au moins trois fois par semaine pendant au moins un an, apparues chez un enfant de moins de 10ans.

4.1.2) Nombre d'épisodes

Le trouble bipolaire est un trouble cyclique, comme l'avait décrit Kraepelin. La fréquence des épisodes paraît inégalement répartie entre les bipolaires I et II, mais les résultats sont contradictoires selon les études. Des travaux montrent une augmentation de la fréquence des épisodes ; le phénomène est dû d'une part à un biais de sélection des patients (patients les plus gravement atteints recrutés), d'autre part à l'influence des traitements antidépresseurs sur l'induction des cycles (Angst et Dobler-Mikola, 1985).

Le nombre des épisodes est inégalement réparti suivant les malades. Winokur en 1973 distingue deux populations de bipolaires : ceux ayant de nombreux épisodes (plus de 3), avec

un âge de début plus précoce, un premier épisode de début plus insidieux et des antécédents de troubles bipolaires plus fréquents chez les parents du premier degré. Ceux qui ont peu d'épisodes (un ou deux) sont d'évolution plus favorable.

4.1.3) Longueur des cycles et fréquence des épisodes

Un cycle se définit par l'intervalle de temps qui sépare le début d'un épisode au début de l'épisode suivant (Bourgeois et Verdoux, 1995). Il est admis que, plus les épisodes se répètent et plus la longueur des cycles diminue. Les études montrent qu'il existe un raccourcissement des cycles au fur et à mesure que les épisodes se répètent. Il semble que le risque de rechute après un premier épisode augmente avec l'âge de début du trouble. Au fil du temps, il existerait une diminution des épisodes, notamment après 40 ans selon Kraepelin. Les études récentes n'ont pas confirmé ce phénomène.

La polarité initiale de l'épisode thymique, au début de la maladie, serait prédictive de la polarité des épisodes thymiques lors des récurrences du trouble bipolaire (Perugi, 2000).

Le trouble à cycle rapide est défini par la survenue d'au moins quatre épisodes par an. Il semble que ce ne soit pas une modalité évolutive avec accélération des cycles puisque ce diagnostic est porté d'emblée chez 20 à 27% des patients (Bellivier, 2006). Cependant, pour les patients qui présentent cette modalité évolutive, certains auteurs ont suggéré le rôle des stress induits par la répétition des récurrences thymiques, évoquant que cette évolution surviendrait plus fréquemment chez les patients ayant fait un nombre important d'épisodes majeurs. Ceci appuie l'hypothèse selon laquelle la fréquence des récurrences thymiques augmenterait au cours de l'évolution du trouble par le biais de « kindling » et « sensitization » (modèle neuropsychologique d'embrasement du cours évolutif lié à l'accumulation des stress induits par les décompensations thymiques). La possibilité d'induction des cycles rapides par antidépresseurs est connue depuis longtemps, notamment pour les tricycliques et les IMAO. Le lithium aurait une moins bonne efficacité sur les cycles rapides, cependant il atténuerait la sévérité des décompensations thymiques (Bellivier, 2006). L'APA 2002 recommande un

traitement thymorégulateur antiépileptique pour le traitement des cycles rapides, voire l'association de plusieurs d'entre eux, en fonction de l'évolution clinique.

Le trouble thymique à caractère saisonnier touche majoritairement les femmes (86%). Isolé par Rosenthal en 1984, en tant qu'entité autonome, la dépression saisonnière représente une modalité évolutive des troubles bipolaires I et II. Classiquement, elle débute par un épisode dépressif majeur entre octobre et décembre annuellement et ce pour trois ou quatre mois, associée avec une hypersomnie et une hyperphagie compulsive avec prise de poids. L'irritabilité, le manque de concentration et une tendance à s'isoler rendent l'activité professionnelle plus difficile avec un absentéisme réactionnel. On retrouve, dans 50% des cas, une baisse de la libido et un syndrome prémenstruel. L'épisode se termine fréquemment par une période hypomaniaque au printemps. La dépression saisonnière répond favorablement à la photothérapie.

4.1.4) Durée des épisodes

La durée moyenne est estimée à 4-13 mois (Bourgeois et Verdoux, 1995). Le début des épisodes maniaques est le plus souvent rapide (quelques heures à quelques jours) alors que celui des épisodes dépressifs est plus progressif (quelques semaines). La durée des épisodes dépressifs est de 6 à 18 mois, soit un an en moyenne (sans traitement). La durée d'un épisode maniaque est plus courte, de quelques semaines à quelques mois, en moyenne de 1 à 3 mois (sans traitement).

4.2) Evolution sous traitement

L'introduction des sels de lithium au début des années 1970 a profondément changé l'évolution de la maladie bipolaire.

Le plus souvent, il est rapporté que le lithium diminue l'intensité des épisodes (Goodwin et Jamison, 1990). La réduction de l'intensité de la symptomatologie peut

contribuer à réduire la durée apparente de l'épisode, la durée réelle n'étant en fait que peu modifiée, ainsi que la fréquence des épisodes (masquage d'épisodes d'intensité modérée devenus sub-syndromiques).

L'absence de compliance vis-à-vis du traitement est un facteur non négligeable de mauvaise réponse au traitement. De plus, l'interruption du traitement semble s'accompagner d'un risque plus élevé de rechute.

4.3) Les facteurs précipitants

Dès sa description initiale, Kraepelin notait que les facteurs de stress psychosociaux avaient une part déterminante dans la précipitation des rechutes plutôt que dans l'émergence du trouble bipolaire. Il n'existe pas d'événement spécifiquement déclencheur de rechute. On retrouve néanmoins fréquemment :

- des deuils de proches
- des changements de rôles sociaux : perte ou changement d'emploi, déménagements, mariage, naissance...
- une mauvaise hygiène de vie : prise de toxiques (alcool, cannabis, drogues dures....), réduction du temps de sommeil (fêtes, « jet-lag » ou décalage horaire...)...
- des troubles des relations interpersonnelles : disputes familiales, divorces, problèmes financiers...

Les événements de vie stressants en général pourraient, cependant, avoir un impact moins significatif au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, témoignant d'un emballement du trouble bipolaire, selon la théorie du « Kindling » (Gorwood, 2008). La survenue d'un trouble bipolaire est multifactorielle, les événements de vie à eux seuls ne peuvent pas expliquer la survenue d'un épisode aigu.

- Impact des événements de vie sur les phases dépressives :

Il est désormais acquis que la survenue d'un événement de vie négatif est un élément prédictif important d'une dépression unipolaire. Plusieurs études ont retrouvé qu'une proportion d'environ 2/3 de patients ayant réalisé un geste suicidaire avait vécu un événement de vie négatif. Il apparaît que ces événements de vie négatifs sont communs avant la survenue d'une dépression bipolaire de la même façon qu'avant une dépression unipolaire. Cependant, d'autres variables, comme un changement de traitement, les critiques familiales, le manque de support social, un stress chronique, des inquiétudes sur la maladie, peuvent conduire à la dépression en l'absence d'un événement de vie particulier.

- Impact des événements de vie sur les phases maniaques :

Les événements négatifs ne semblent pas conduire à un épisode maniaque (Johnson, 2005). D'autres types d'événements de vie seraient retrouvés avant une décompensation maniaque, tels que la rupture dans les habitudes de vie (provoquant un stress quotidien) : la diminution de temps de sommeil par exemple (Hamdani et Gorwood, 2006), ainsi que des périodes de fort investissement personnel, physique et émotionnel (Johnson, 2005).

- Hyper-réactivité émotionnelle et dysrégulation des émotions :

Beaucoup de patients bipolaires évoquent leurs « sensibilités accrues », qu'ils sont toujours « à fleur de peau » ou qu'ils ont des « réactions excessives » face à des événements de vie, au quotidien.

Ceci nous permet d'aborder l'hyper-réactivité émotionnelle comme la question de la dysrégulation des émotions.

Henry en 2003, montre que les patients bipolaires en période inter-critique présentent une plus grande réactivité émotionnelle, se traduisant par une plus grande labilité affective et des ressentis émotionnels plus intenses que chez les sujets contrôles. Ceci pourrait expliquer la plus grande vulnérabilité au stress du sujet bipolaire et les rechutes thymiques lorsqu'un événement de vie survient. Cet auteur a pu montrer qu'il existe une forte corrélation entre

cette **réactivité émotionnelle** et le nombre d'épisodes thymiques survenus au cours de la vie, elle serait aussi **en lien avec un risque augmenté de comorbidités addictives et anxieuses**.

Judd en 2003 conclu qu'il persiste chez la plupart des sujets bipolaires, des symptômes subsyndromiques pendant la phase inter-critique. Ces éléments thymiques à minima pourraient être en partie dus à une hyperréactivité émotionnelle de base favorisant une labilité émotionnelle évoluant de façon chronique (Henry, 2008).

Ces expériences émotionnelles de qualité et d'intensité inadaptés au contexte sont à mettre en lien avec le trouble de reconnaissance des émotions rapporté chez le sujet bipolaire (Besnier, 2008) : en phase dépressive, la présentation d'un stimulus aversif après induction de tristesse s'accompagne d'une réduction du métabolisme du cortex préfrontal latéral, mais d'une augmentation au niveau du cortex cingulaire antérieur et de l'insula. Chez les patients euthymiques, une hypo-activation du cortex préfrontal contraste avec une hyperactivité des structures limbiques sous-corticales en réponse à des expressions faciales de peur. Ces anomalies neuro-fonctionnelles pourraient être à l'origine de certains symptômes spécifiques des phases dépressive et maniaque, en particulier la labilité thymique et la distractibilité. De plus, les bipolaires euthymiques cotent plus positivement les images de valence neutre que les témoins (Giakoumaki, 2010), et ils déclenchent un réflexe de sursaut, à des tests d'induction émotionnelle, plus importants aussi que les témoins (M'Bailara, 2009).

L'hyper-réactivité émotionnelle entraîne une incapacité du sujet à trouver la bonne distance face à son environnement. Cette inadaptation peut alors se manifester par des signes de désorganisation et manque de contrôle (M'Bailara, 2009). L'émotion a donc une fonction adaptative.

Des études en cours (Boudebessé et Henry, 2012) semblent mettre en évidence des liens entre hyper-réactivité émotionnelle et troubles du sommeil chez le bipolaire, notamment en phase inter-critique. Les patients bipolaires ont déjà un profil circadien particulier (Milhiet, 2011) en phase de rémission: avec un chronotype vespéral, un émoussement du pic nocturne de mélatonine, une hypersensibilité de la sécrétion de mélatonine en réponse à la lumière, un taux de cortisol augmenté. Ces patients ont alors une durée de sommeil plus longue, des patterns veille-sommeil plus variables d'un jour à l'autre et des éveils nocturnes plus

fréquents. Les interactions entre sommeil et hyperréactivité émotionnelle sont étudiées en population générale et laissent supposer l'influence du sommeil paradoxal sur des structures neuronales, telle l'amygdale (Huang, 2012), dans la régulation émotionnelle. Ces anomalies de circuits sont déjà retrouvées dans le trouble bipolaire et des études sur leurs sommeil paradoxaux perturbés sont en cours.

4.4) La période inter-critique

Cette période entre deux épisodes aigus porte aussi le nom de période euthymique, ou phase de rémission. Cette période que l'on a longtemps pensé libre de tout symptôme se trouve être importante dans l'évolution de la maladie puisqu'elle est en réalité très souvent le siège de signes thymiques à minima, pouvant avoir un impact important en terme de rechute et de fonctionnement psychosocial.

Certaines études se sont attachées à mettre en évidence ces symptômes dits « sub-syndromiques » durant cette période. Ainsi, dans une étude portant sur 61 patients bipolaires suivis pendant 24 mois, Miller en 2000, rapporte que les patients étaient pleinement symptomatiques sur 8% du temps, partiellement sur 22% du temps et sans symptômes seulement sur 55% du temps.

De la même façon, Judd en 2002, dans une étude portant sur 146 patients bipolaires type I, explique que les symptômes dit « subsyndromiques » à type de dépression légère et hypomaniaques étaient 3 fois plus courant (29.9%) que les symptômes aigus à type d'épisode dépressif majeur ou de manie (11.2%).

Ces symptômes comprennent les symptômes résiduels thymiques, les prodromes, les comorbidités psychiatriques liées à l'axe I, les effets secondaires des traitements, les caractéristiques tempéramentales et les troubles de personnalité comorbides (Azorin, 2012). On peut y inclure aussi l'hyper-réactivité émotionnelle et les troubles cognitifs résiduels émaillant l'évolution du trouble bipolaire.

Les signes prodromiques sont précurseurs de rechute d'un épisode aigu. Ils peuvent être toujours les mêmes pour un même patient, on parle de « signal symptôme » (par exemple, le patient est subitement atteint de graphorrhée avant un épisode maniaque). D'après la revue de la littérature de Morriss en 2002, il faut en moyenne deux à quatre semaines avant que le patient note l'apparition de signes prodromiques de manie et une période beaucoup plus variable (de quelques jours à quelques mois) pour que le patient note les signes prodromiques d'un épisode dépressif.

Morriss en 2002, dans sa revue de littérature met en exergue quatre points essentiels concernant cette période inter-critique et ces symptômes subsyndromiques :

- Les symptômes en période inter-critique sont communs et présents chez 70% des patients bipolaires.
- Ils seraient prédictifs du fonctionnement psychosocial, comme par exemple l'habileté à travailler et les relations affectives (Altshuler, 2006) (Marangell dans l'étude STEP, 2009).
- Leurs présences diminuent le temps passé entre deux rechutes.
- Certains symptômes en période inter-critique (comme les signes prodromiques) peuvent être repérés et doivent permettre de prévenir une rechute en mettant en œuvre les thérapies appropriées, telles les thérapies cognitivo-comportementales (Lam, 2005) ou encore la psychoéducation. De plus, les doses de psychotropes doivent être suffisamment adaptées pour éviter des symptômes résiduels.

4.5) Pronostic à long terme

4.5.1) Les conduites suicidaires (Kédia, Fliou et Bellivier, 2012)

Les patients bipolaires sont particulièrement exposés au suicide et constituent la plus grande contribution aux décès par suicide : 20% à 56% des bipolaires feront une TS au cours de leurs vies et 10 à 15% mourront par suicide. Ces taux sont 15 à 30 fois supérieurs à ceux retrouvés dans la population générale. (Goodwin, 2007)

- Les facteurs de risque de suicide :

Un certain nombre de facteurs de risque de suicide observés dans la population générale se retrouve dans le trouble bipolaire : les antécédents personnels ou familiaux de conduites suicidaires, les expressions d'une impulsivité agressive ou le pessimisme. Les patients aux antécédents de traumatismes infantiles, notamment sexuels, sont très fréquents dans la population psychiatrique et représentent la moitié des TS chez les bipolaires (Alvarez, 2011). Pour les patients hospitalisés en psychiatrie, le risque suicidaire est plus élevé lors de la première semaine d'hospitalisation et le mois suivant la sortie.

→Facteurs biologiques et génétiques :

Les différences homme/femme sont beaucoup moins franches chez les patients bipolaires que dans la population générale (Hawton, 2005). Chez les bipolaires, la mortalité féminine par suicide est très augmentée par rapport à la population générale. D'autre part, l'intervention de facteurs de vulnérabilité génétique dans les conduites suicidaires est démontrée par des études de jumeaux et d'adoption. L'étude sur la population Amish montre qu'un trouble psychiatrique est nécessaire pour que survienne une conduite suicidaire (ce qui corrobore toutes les études à ce sujet), mais que cette condition n'est pas suffisante. Une caractéristique «la vulnérabilité familiale » doit coexister. (Egeland, 1985)

Cette fragilité serait médiée au moins par des gènes sérotoninergiques qui modulent également l'expression de certaines dimensions de la personnalité associée aux conduites suicidaires (Courtet, 2005). Ces facteurs génétiques se combineraient aux facteurs environnementaux pour conférer une vulnérabilité suicidaire. Par exemple, le risque de présenter des conduites suicidaires après exposition à des traumatismes infantiles covarie avec le génotype du 5HTTLPR (transporteur de la sérotonine) (Caspi, 2003).

L'idée est de considérer le suicide comme une entité spécifique, à explorer systématiquement, comme une comorbidité associée à un trouble psychiatrique, mais qui n'en n'est pas simplement sa conséquence.

Les arguments cliniques, biologiques et maintenant génétiques vont dans le sens d'une autonomisation des conduites suicidaires (Bellivier, 1998 et Courtet, 2005).

→Risques liés aux caractéristiques cliniques de la maladie :

Les variations de l'humeur caractéristiques du trouble bipolaire sont associées à des variations du risque suicidaire. Comme le soulignent Guillaume et Courtet, 2010 le risque est plus élevé lors de l'installation des épisodes thymiques et lors du retour à l'euthymie. Au niveau de la valence des épisodes, ce sont surtout des phases dépressives qui donnent lieu à la majorité des TS (de 78% à 89% contre 0% à 7% lors des phases maniaques). La mixité de l'humeur et la rapidité des cycles, l'instabilité thymique source de désespoir, augmentent considérablement le risque de passage à l'acte suicidaire. (Goodwin, 2007)

Une autre particularité du trouble bipolaire réside dans la fréquence des troubles comorbides (60% à 80% des bipolaires).

Notamment l'abus de substances telles le tabac, les benzodiazépines, et surtout l'alcool et les drogues dures comme la cocaïne, qui est associé à la fréquence des tentatives de suicide (Cassidy, 2011). Elles sont corrélées à l'apparition d'émotions négatives, au stress, à la détérioration du cadre de vie et à la désinhibition comportementale.

La phobie sociale et les troubles du comportement alimentaire sont aussi associés à une augmentation du risque suicidaire chez les bipolaires.

→Aspects psychologiques et sociaux :

Des études de personnalité ont montré que le fait de manifester de l'hostilité indirecte « verbale » ou de l'irritabilité sont des facteurs tempéramentaux susceptibles d'augmenter les TS chez les bipolaires. L'impulsivité est un facteur reconnu commun aux bipolaires et aux conduites suicidaires. (Swann, 2005)

Des dimensions psychosociales entrent en compte aussi, comme la qualité de vie (divisée en quatre domaines : physique, psychologique, sociale et environnementale). Le lien entre qualité de vie et TS relèverait d'une causalité réciproque. (De Abreu, 2011)

- prévention des comportements suicidaires chez les bipolaires :

La mise en place systématique d'un « kit de survie » alliance thérapeute/patient/entourage est nécessaire pour dépasser la crise suicidaire.

L'optimisation du traitement pharmacologique du trouble bipolaire est un enjeu important pour la prévention du risque suicidaire. Seul le lithium (Baldessarini, 2006) et dans une moindre mesure la Clozapine ont démontré leurs efficacités sur la prévention du risque suicidaire.

Certaines situations cliniques requièrent une attention particulière du point de vue du risque suicidaire :

- La dépression bipolaire : l'usage d'antidépresseurs reste controversé, du fait du risque d'inefficacité, de virage maniaque, et d'induction de cycles rapides. Toutefois, l'introduction d'un antidépresseur non tricyclique sous couvert d'un thymorégulateur est une option des guidelines.
- Les états mixtes sont un enjeu primordial pour la prévention du risque suicidaire élevé.
- Les cycles rapides : la conduite à tenir dans ce cas est : un sevrage en antidépresseurs (maniacogènes) et en neuroleptiques classiques (dépressogènes), et un renforcement des traitements prophylactiques et l'utilisation de la sismothérapie en cas de résistance.

La prise en charge psychologique passe par la psychoéducation. Elle aide le patient à mieux comprendre son trouble et ses traitements. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) permet, pour les symptômes dépressifs résiduels, d'amener le patient à trouver des solutions sur son découragement ou son impulsivité (Salkovskis, 1990).

Enfin, la formation continue des médecins et des « gatekeepers » intervenants de première ligne est un excellent outil de réduction de la récurrence suicidaire et du nombre de décès, comme le montre l'expérience scandinave (Amadeo, 2010).

4.5.2) Les comorbidités du trouble bipolaire

4.5.2.1) Les comorbidités psychiatriques

Elles sont fréquentes, 60% à 65% des patients présentent au moins une comorbidité psychiatrique. Elles sont multiples dans 25% des cas.

- Les troubles anxieux :

Les troubles anxieux sont l'une des principales comorbidités rencontrées chez les patients souffrant de trouble bipolaire (42% selon Mc Elroy, 2001). De nombreuses études cliniques montrent une prévalence accrue des pathologies anxieuses chez les bipolaires par rapport à la population générale : syndromes obsessionnels (de 31.6% pour les bipolaires I jusqu'à 68.4% pour les types II selon Perugi en 2001), trouble panique (20%), phobie sociale (16%), trouble anxieux généralisé et état de stress post traumatique. Dans l'étude américaine de la National Comorbidity Survey (NCS), la comorbidité vie entière avoisinerait les 90% (Kessler, 1994).

Les troubles anxieux ne sont pas sans conséquence sur le cours évolutif de la maladie, avec notamment une réduction significative du temps d'euthymie (Simon, 2004), sur la fréquence d'épisodes mixtes ou de cycles rapides, ou encore sur la majoration de la comorbidité addictive et somatique (Azorin, 2009). De plus, ils peuvent aggraver de manière indépendante les troubles cognitifs du bipolaire. Enfin, il existe une moindre sensibilité aux thérapeutiques médicamenteuses classiques ou une majoration conséquente du risque suicidaire (Simon, 2007). Ils réduisent considérablement la qualité de vie des patients (Otto, 2006).

Au plan thérapeutique, la prise en charge se heurte à deux écueils : le risque de virage maniaque sous antidépresseurs et celui de l'installation d'une pharmacodépendance aux anxiolytiques benzodiazépines. Actuellement, on note l'intérêt des antipsychotiques atypiques (Keck, 2006) et de la lamotrigine (Hertzberg, 1999 et Kumar, 2000) en traitement adjuvant. Au niveau psychothérapique, on remarque l'intérêt des TCC et de la psychoéducation.

- Les troubles des conduites alimentaires :

Il existe une comorbidité significative entre trouble bipolaire de type II et boulimie (Mc Elroy, 2001). Les compulsions alimentaires sont présentes pendant les phases dépressives, et non pendant les épisodes maniaques, ce qui suggère une forme d'automodulation de

l'humeur. Les compulsions alimentaires agiraient comme un mécanisme compensateur par l'action des hydrates de carbone sur les systèmes sérotoninergiques (Krüger et al, 1996).

- Les troubles de personnalité comorbides :

Le trouble de personnalité « border-line » est le plus fréquemment associé au trouble bipolaire (10 à 15% des cas), et rend le diagnostic du trouble bipolaire difficile en raison de symptômes communs. Cependant, il ne faut pas confondre labilité émotionnelle rapide de la personnalité « border-line » et variations de l'humeur, généralement sur des épisodes de longue durée, pour le trouble bipolaire. (Henry, 2001)

4.5.2.2) Les comorbidités addictives (Cf **chapitre II troubles bipolaires et addictions**)

4.5.2.3) Les comorbidités somatiques

Le trouble bipolaire est de plus en plus souvent considéré comme une pathologie multidimensionnelle, voire comme une maladie systémique (Grande et Vieta, 2011), avec des déterminants psychiques et somatiques.

- Les atteintes cardiovasculaires :

Elles concernent environ 2/3 des sujets bipolaires (Kemp, 2009). Elles sont plus fréquentes chez les troubles bipolaires de type I que de type II. Elles sont corrélées à l'âge des patients, à un début précoce du trouble bipolaire et à une plus grande fréquence des antécédents suicidaires. La morbidité et la mortalité somatique sont accrues, avec une diminution de l'espérance de vie de 25 à 30 ans par rapport à la population générale (De Almeida, 2012). Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de surmortalité somatique chez les bipolaires, avec une surmortalité précoce multipliée par deux. Plus de 40% de bipolaires présentent plus de 3 comorbidités somatiques associées.

Au niveau cardiovasculaire, on constate : 23 à 45% de prévalence dans le trouble bipolaire (en comptant les accidents vasculaires et l' HTA) et au niveau métabolique : 54% de surpoids, 30% de syndrome métabolique, 18 à 31% d'obésité, 29% de dyslipidémies, 10 à 11% de diabète (Mc Intyre, 2007).

Les facteurs de risque majorés chez les bipolaires sont : le tabagisme, le défaut de suivi médical, une mauvaise observance thérapeutique, les effets indésirables lipidiques et pondéraux des traitements (De Hert, 2010).

Au niveau étiopathogénique, plusieurs hypothèses sont en cours d'études sur l'émergence de ces pathologies cardiovasculaires, et cela de manière tout à fait indépendante à la prise de traitements psychotropes largement incriminés, même si ces derniers renforcent la vulnérabilité à ces affections, tel le syndrome métabolique lié aux antipsychotiques (Pramyothin, 2010). Le mode de vie, avec un excès de sédentarité, est le premier facteur incriminé (Kilbourne, 2007). D'autre part, les sujets bipolaires présentent une hypercortisolémie significative par rapport aux témoins. Elle entraîne une modification du métabolisme glucido-lipidique. Cette dernière conduit à la formation de graisse viscérale et à une insulino-résistance responsable de la constitution d'un syndrome métabolique par le biais de l'activation de molécules pro-inflammatoires (entraînant un stress oxydatif) (Leboyer, 2012). Ce déséquilibre fait le lit des maladies cardiovasculaires. Cette théorie inflammatoire et du stress oxydatif étaye bien l'hypothèse d'un dysfonctionnement global dans le trouble bipolaire. Les patients bipolaires présentent aussi des anomalies de l'ADN mitochondrial (Johannsen, 2009) et une inhibition de la synthèse du BDNF (Wang, 2012) (facteur neurotrophique) communes avec les diabétiques. Ces anomalies engendrent à leur tour des stress oxydatifs. Enfin, des anomalies des rythmes circadiens associés aux troubles bipolaires (Ivleva, 2008), et aussi communes aux troubles cardiovasculaires (Leboyer, 2010), semblent provoquer également des dérèglements glucido-lipidiques (Calkin, 2012).

Pour conclure, il y aurait une vulnérabilité génétique commune entre troubles bipolaires et cardiovasculaires, les maladies s'exprimant suite à des stress selon le modèle gène/environnement (torkamani, 2008).

L'obésité est associée à une augmentation de la suicidalité, à une plus grande sévérité et fréquence de syndromes dépressifs, à une diminution de la durée des périodes de rémission, à une augmentation du nombre et de la durée des rechutes maniaques/dépressives, et à une altération de la qualité de vie (Fagiolini, 2003). On retrouve une surreprésentation des facteurs de risque d'obésité chez les sujets bipolaires : mauvaise hygiène alimentaire, troubles compulsifs du comportement alimentaire, symptômes dépressifs, sédentarité, et effets indésirables des traitements.

Le diabète de type II (Mc Intyre, 2007) est trois à sept fois plus fréquent chez les bipolaires par rapport à la population générale. Le diabète est associé à une aggravation fonctionnelle globale du trouble bipolaire et vient compliquer les autres comorbidités somatiques. Les facteurs de risque fréquemment liés à la bipolarité sont : la prise de poids, la sédentarité, le défaut de suivi médical, une mauvaise observance thérapeutique, et les effets indésirables glycémiques des traitements.

Au niveau thérapeutique, le lithium aurait un effet protecteur au niveau moléculaire en limitant le stress oxydatif et en agissant sur la protéine GSK-3 impliquée dans la résistance à l'insuline (Martinowitch, 2009). De plus, les règles d'hygiène de vie, telle l'activité physique (Barbour, 2007), en diminuant la réponse aux facteurs de stress et en accroissant l'expression du BDNF neuroprotecteur (Sylvia, 2010), constituent une forme d'interaction gène-environnement bénéfique pour le sujet.

- Les atteintes respiratoires :

Les maladies respiratoires (Mc Intyre, 2007) ont une prévalence de 7 à 25% des cas dans les troubles bipolaires : L'asthme, la BPCO et le syndrome d'apnée du sommeil. La surreprésentation des facteurs de risques respiratoires chez les bipolaires sont : sédentarité, traumatismes, diabète et sensibilités aux infections, abus de substances et tabagisme.

- Les atteintes neurologiques :

Les maladies neurologiques (Mc Intyre, 2007) ont une prévalence augmentée chez les bipolaires, notamment pour les migraines. 65% des bipolaires souffrent de migraines à un moment de leurs vies, avec une prévalence deux fois supérieure à la moyenne générale et associées à une augmentation de fréquence des troubles anxieux comorbides. On souligne aussi une augmentation des scléroses en plaques, des épilepsies et des AVC (risque multiplié par trois, avec des conséquences cérébrales dépressives ou maniaques).

4.5.3) Les troubles cognitifs chez les bipolaires

Des études récentes ont confirmé que lors d'un épisode thymique aigu, les patients bipolaires présentent des troubles cognitifs sévères (Verdoux, 2000). Mais surtout, il apparaît que les bipolaires souffrent aussi de difficultés cognitives alors qu'ils sont en période de stabilité thymique. (Robinson, 2006) (métaanalyses de Arts, 2008 et Bora, 2009)

Ces déficits cognitifs semblent assez stables mais leurs profils varient qualitativement et quantitativement d'une étude à l'autre. Les principaux déficits retrouvés sont :

- Les déficits de l'attention soutenue en phase aiguë, les patients maniaques auraient des résultats similaires aux schizophrènes (Strauss et col, 1984).
- Les performances de la mémoire verbale apparaissent déficitaires chez les sujets bipolaires euthymiques (Van Gorp, 1998 et Ferrier, 1999), tout comme en phase symptomatique, par rapport aux sujets sains. Les performances en mémoire visuo-spatiale (Murphy, 1999) chez les sujets bipolaires stables semblent équivalentes aux sujets sains. Par contre, les maniaques ont des résultats inférieurs aux sujets sains.
- L'étude des performances dans les fonctions exécutives (capacités de planification, de motivation et d'autorégulation) chez les bipolaires, par rapport aux sujets sains, retrouve des résultats contradictoires. Chez les bipolaires stables avec des déficits des fonctions exécutives, il apparaît qu'ils sont plus performants que les schizophrènes, mais moins bons que les sujets sains (Docherty, 1996 et Mac Grath, 1997). Par contre, pour Van Grop en 1998, il n'y a pas

de différence significative entre témoins et bipolaires, sauf pour les bipolaires alcooliques qui sont diminués.

Les bipolaires ayant des symptômes psychotiques ont des performances cognitives plus altérées que ceux sans symptômes psychotiques (Vidailhet, 2009).

Les bipolaires dépressifs ou maniaques ont des performances déficitaires aux tests des fonctions exécutives par rapports aux témoins. (Métanalyse de Qurashi et Frangou, 2002 et Morice, 1990).

- D'autre part, la majorité des études ne montre aucune différence de quotient intellectuel chez les sujets bipolaires comparés à un groupe de sujets sains. Un meilleur quotient intellectuel (QI) est observé chez les bipolaires stables ou en phase thymique par rapport aux schizophrènes (Abrams et col, 1981).

Ces déficits seraient en rapport avec les anomalies d'activation du cortex pré-frontal bien documentées dans les troubles bipolaires et seraient témoins d'un certain degré de déconnexion fonctionnelle cortico-sous-cortico-limbique, également supposée jouer un rôle dans l'éthiopathogénie de la maladie (Starakowski, 2005). Il paraît clair que certains déficits pré-existent et sont témoins de la vulnérabilité à la maladie (endophénotypes), comme en témoignent les apparentés à risque non atteints (Balanza-martinez, 2008 et Daban, 2012). D'autres atteintes ou la profondeur de celles-ci, seraient au contraire en rapport avec le nombre d'épisodes antérieurs, en particulier maniaques qui exerceraient un effet neurotoxique (Lopez-Jaramillo, 2010). Enfin, certaines difficultés seraient liées aux symptômes résiduels dépressifs (MCKay, 1995) ou aux effets délétères des traitements, même si cela reste controversé (Vieta, 2009).

Les déficits cognitifs ont un retentissement fonctionnel important source de handicap social. On retrouve des troubles de la flexibilité mentale se traduisant par des problèmes de planification et d'organisation dans une journée, des troubles de résolution de problèmes, et du coup, une recherche des activités routinières (Goswami, 2006). Les difficultés attentionnelles sont révélées en raison d'oublis fréquents ou par un tempérament rêveur. On

signale aussi une lenteur cognitive (Daban, 2012). Un autre aspect important de ces déficits cognitifs concerne le lien avec le risque de rechute (Judd, 2008).

La prise en charge des troubles cognitifs passe par une remédiation cognitive fonctionnelle, afin de limiter le risque de rechute et d'aggravation de l'atteinte cognitive, et d'améliorer la qualité de vie des patients (Vieta, 2011).

4.5.4) Fonctionnement psycho-social du sujet bipolaire

Dans le contexte de désinstitutionnalisation et des prises en charge ambulatoires, les professionnels de santé et les chercheurs ont actuellement un intérêt accru d'étudier le fonctionnement social des patients.

Le fonctionnement social fait référence à la façon dont une personne interagit avec les autres dans un contexte social en incluant des éléments cognitifs, affectifs et comportementaux en termes de statut social, de ses actions dans ces rôles, et de son adaptation (conformité aux valeurs et normes sociales) (Tremblay, 2002).

Ainsi, le fonctionnement psychosocial peut être défini comme « les capacités à établir et à maintenir des relations sociales, familiales et amicales autant que d'assumer un travail, d'avoir des activités de loisir et de faire face aux besoins de la vie quotidienne » (Elgie, 2007).

L'impact de la maladie bipolaire sur la vie du patient est très important. 30 à 60% des patients bipolaires en période intercritique présenteraient des altérations du fonctionnement psychosocial, indépendamment de l'existence ou non de symptômes sub-syndromiques (MacQueen, 2001 et Elgie, 2007).

- Impact sur le travail :

La difficulté pour obtenir ou maintenir un emploi rémunéré a été rapportée par 83% des patients dans la première étude du NMDA Survey avec 53% sans emploi et 50% qui changent fréquemment de travail. Dans la seconde étude NMDA Survey, 88% des sujets rapportent que leurs pathologies affectent leurs capacités à être performant au travail. Environ 65% des

patients rapportent la nécessité de changer fréquemment d'emploi du fait de problèmes avec leur employeur (Hirschfeld, 2003). Leguay en 2006, rapporte également que 50% des sujets bipolaires sont inactifs et que 16% seulement ont un emploi à temps plein.

Chez le sujet bipolaire, la survenue d'un épisode dépressif a été reliée avec un sentiment de détresse au travail et une altération des performances au travail (Blairy, 2004). Les symptômes dépressifs semblent également associés fréquemment à un taux élevé de chômage (Elgie, 2007).

La stigmatisation de la maladie mentale est responsable d'une augmentation de la difficulté à trouver un emploi. 60 à 80% des bipolaires estiment avoir fait l'objet d'un comportement de stigmatisation, notamment d'avoir été traités différemment, au sein de leurs entreprises.

En conclusion, une désinsertion socio-professionnelle est notable chez les patients bipolaires.

- Impact sur les relations interpersonnelles :

Les relations avec la famille apparaissent être sévèrement et défavorablement affectées dans beaucoup de cas. Le retentissement familial semble être plus important pour les épisodes maniaques que pour les épisodes dépressifs. Les états maniaques sont très destructeurs pour la cohésion familiale et influent sur l'évolution ultérieure (Leguay, 2006).

Dans l'enquête NMDA Survey réalisée en 2000, 89% des bipolaires ont rapporté des problèmes de relations interpersonnelles avec leurs familles et amis, avec notamment des difficultés à maintenir des relations intimes au long cours (65%), des difficultés à maintenir des relations amicales (60%), et un impact négatif sur les relations avec les enfants (Hirschfeld, 2003). La proportion des célibataires ou divorcés est plus grande qu'en population générale.

La stigmatisation et le rejet au sein de la famille apparaît comme un problème important. Environ 30% ont ressenti un sentiment de stigmatisation de la part de leur entourage. Les conduites hostiles sont liées à un manque d'information et de compréhension de la famille de

la maladie. De plus, la stigmatisation semble être responsable d'un retard diagnostique (Elgie, 2007). 30 à 40% des patients semblent souffrir aussi d'« auto-stigmatisation » engendrant des évitements relationnels.

- Impact sur les activités sociales et de loisirs :

Dans l'IDEA Survey (Morselli, 2002), 48.1% des bipolaires rapportent une diminution dans leurs participations à des activités sociales et 34.2% déclarent un manque d'intérêt pour les activités de loisirs et les passe-temps. Ainsi, selon la revue de la littérature d'Elgie en 2007, 80% des bipolaires interrogés rapportent des problèmes persistants sur le plan de l'adaptation sociale, même après plusieurs années de stabilisation et une apparente réintégration.

- Rôle de l'humeur dans l'adaptation sociale :

L'humeur semble jouer une part importante dans l'adaptation sociale. Dans tous les domaines de l'Echelle d'adaptation sociale (SAS-SR), hormis les frictions, les épisodes dépressifs majeurs ou les symptômes dépressifs sont associés à une altération du fonctionnement psychosocial, au moins égale voire supérieure aux épisodes maniaques (Judd, 2005 et Morriss, 2009). Les symptômes maniaques augmentent les difficultés relationnelles et altère l'adaptation au sein de la cellule familiale. Les épisodes hypomaniaques ont des effets délétères sur l'adaptation sociale et les performances. Cependant pour certains auteurs (Judd, 2005), ces derniers pourraient améliorer le fonctionnement social chez les bipolaires de type II.

5) Etiopathogénie du trouble bipolaire

Il existe à l'heure actuelle un certain nombre d'arguments en faveur de l'hypothèse neuro-développementale du trouble bipolaire : épidémiologiques, génétiques, cliniques, morphologiques, et neuropathologiques ou bien tirés de l'expérimentation animale. Une maladie neuro-développementale est une maladie qui apparaît dès les premières années de la vie et qui évolue en fonction de la maturation de l'individu.

5.1) Neuro-imagerie du trouble bipolaire

Les techniques d'imagerie morphométrique ont permis de retrouver de manière répétée une réponse altérée aux stimuli émotionnels accompagnée d'une hyper-activation du réseau ventro-limbique comprenant l'amygdale, le cortex préfrontal ventrolatéral et orbitofrontal, le cortex cingulaire subgénual et l'insula (Strakowski et col. 2005). En revanche, une hypo-activation relative de la partie dorsale du cerveau (le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur dorsal et postérieur) a été observée. Ces altérations fonctionnelles sont supposées être à la base d'une régulation émotionnelle dysfonctionnelle, mécanisme qui pourrait être crucial pour l'apparition des phases symptomatiques du trouble bipolaire (Hasler, 2006). Les résultats à l'IRM fonctionnelle décrits sont complétés par des modifications structurales dans la voie ventro-limbique comme l'augmentation du volume de l'amygdale (Brambilla et al, 2003) et du cortex subgénual ainsi qu'une connectivité structurelle augmentée (Adler et al. 2006).

5.2) Neurobiologie du trouble bipolaire

-Les neurotransmetteurs : certains travaux suggèrent une augmentation de la concentration de la noradrénaline chez le bipolaire, et notamment en phase maniaque. La dopamine pourrait aussi être impliquée, mais également le système inhibiteur du GABA et excitateur du glutamate, l'acétylcholine ou encore l'histamine.

Par exemple, le principal métabolite dopaminergique, l'acide homovanillique (HAVA) est en concentration réduite dans le liquide céphalo-rachidien lors de l'état dépressif. Manji et Lenox en 2000 rapportent que la perte de motivation observée dans la dépression est probablement due à la baisse de la dopamine.

Les neurotransmetteurs interviennent dans les fonctions cognitives au sein des différents circuits cortico-sous-corticaux :

- le système sérotoninergique paraît responsable de l'impulsivité et de la désinhibition comportementale.

- le système dopaminergique intervient au niveau de la mémoire de travail, de la planification et de la mémoire procédurale.

- le système noradrénergique est impliqué dans l'éveil, le stress, la mémoire de travail et l'apprentissage.

- le système cholinergique intervient également dans l'éveil et la mémoire.

- Anomalies des systèmes de transduction cellulaire : les systèmes de transduction pourraient être impliqués dans le trouble bipolaire. Ainsi, on retrouve une augmentation périphérique des protéines G. De même, la protéine kinase C, protéine intra-cellulaire, impliquée dans la régulation de la plasticité synaptique est augmentée chez les sujets bipolaires. Plusieurs études ont montré que le lithium atténue l'activation de ces protéines kinases C dans l'hippocampe et le cortex frontal, à l'origine de modification de la neuroplasticité (qui serait peut-être responsable de l'action anti-maniaque du lithium) (Manji, 2000).

Le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) est une neurotrophine qui participe au développement, à la maturation et à la survie des neurones. Son expression est influencée par des modifications d'hormones neuro-endocriniennes (qui sont elles-mêmes régulées par le stress) aboutissant à une vulnérabilité neuronale, notamment hippocampique.

Beaucoup d'études ont porté sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) dans la dépression à partir du lien entre cortisol-stress-dépression. Il a été observé une augmentation de l'activité de l'axe HHS dans les états mixtes, les dépressions bipolaires et moins régulièrement dans les épisodes maniaques (Manji et Lennox, 2000).

Les ions calciques ont un rôle important pour réguler la synthèse et la libération de neurotransmetteurs et la neuroplasticité à long terme. Des anomalies de cascades de calcium ont été mises en évidence. Des études retrouvent une élévation des taux de calcium intracellulaire dans les plaquettes ou les lymphocytes des patients bipolaires.

5.3) Génétique du trouble bipolaire

Le risque de développer un trouble bipolaire chez un apparenté du 1^{er} degré de patient bipolaire est de 5 à 10%, alors que la prévalence des troubles bipolaires dans la population générale est évaluée à 1% (Muller-Oelinghausen en 2002). Il existe donc une agrégation familiale qui est en grande partie expliquée par les études de jumeaux et les études d'adoption, et qui mettent en évidence que les troubles bipolaires appartiennent au groupe des maladies à hérédité complexe, caractérisées par l'interaction de nombreux facteurs génétiques et environnementaux.

-Les études d'adoption : ont démontré par comparaison entre les familles biologiques et les familles adoptives la réalité de la composante génétique des troubles de l'humeur, même si cette dernière n'est jamais de 100% (Mendlewitz, 1977, 1988 cité par Kochman et Meynard 2007).

-Les études de jumeaux : montrent un taux de concordance entre les jumeaux homozygotes de 33 à 90% pour le trouble bipolaire I et de plus de 50% pour le trouble dépressif majeur, alors qu'il ne serait que de 5 à 25% entre les dizygotes pour le trouble bipolaire I et de 10 à 25% pour le trouble dépressif majeur (Leboyer, 1996 cité par Kochman et Meynard 2007).

-La recherche en biologie moléculaire : ce type d'étude permet en utilisant différents types de population de tester la co-ségrégation d'un marqueur génétique et de la maladie ou de

comparer les distributions alléliques d'un gène candidat. Des études de linkage (analyse de liaison entre un trait pathologique et un marqueur biologique donné dans une famille comportant plusieurs sujets atteints) ont apporté des arguments sur l'association de gènes marqueurs spécifiques à des troubles de l'humeur par l'analyse des lod scores sur un même chromosome (distance entre 2 loci). Deux gènes situés sur le même chromosome auront d'autant plus de chances de se transmettre qu'ils sont proches l'un de l'autre (Morton, 1955 cité par Kochman et Meynard 2007).

De nombreuses régions pour lesquelles des résultats positifs ont été rapportés sont communes aux troubles bipolaires et à la schizophrénie. Nous pouvons citer par exemple la microdélétion 22q11 liée à un syndrome polymalformatif vélo-cardio-facial, mais aussi à d'autres troubles mentaux. Dans 20 à 30% des cas, ils développeront un trouble schizophrénique, mais dans 15 à 20% des cas, ils développeront un trouble bipolaire. Une pathologie développementale comme la microdélétion 22q11 peut donc être à l'origine du trouble bipolaire (Krebs, 2006).

Les études de sous-types des troubles bipolaires facilitent l'analyse de la composante génétique du trouble bipolaire : tel l'âge de début précoce. Alors que le risque de présenter un trouble bipolaire pour les apparentés de patients bipolaires à début tardif est de 2 à 4% (Weissman et col, 1984), il est de 30% chez les apparentés dans les formes à début précoce. Ces dernières sont marquées par un profil clinique plus sévère avec une augmentation de la fréquence des conduites suicidaires, des addictions, des épisodes psychotiques et une résistance au lithium (Schurhoff et col. 2000). Il existe une association entre trouble bipolaire à début précoce et le gène transporteur de la sérotonine (Bellivier et col, 2002) avec plusieurs régions de susceptibilité (2q, 3p, 5q, 7q, 10q, 16q et 20p) (Etain et col, 2006).

De plus, le gène codant la protéine SNAP 25 (permettant l'adhésion des vésicules à la membrane synaptique et la libération des neurotransmetteurs mono-aminergiques dans la fente synaptique) présente plusieurs polymorphismes associés au trouble de l'attention avec hyperactivité (TDAH) et au trouble bipolaire à début précoce, ce qui révèle une vulnérabilité génétique commune aux deux troubles, déjà hautement comorbides en clinique courante.

Les études des facteurs environnementaux permettent aussi une meilleure compréhension de la composante génétique dans les troubles bipolaires : les traumatismes infantiles (maltraitance) pourraient jouer un rôle prépondérant dans la vulnérabilité aux troubles bipolaires. Seuls les patients porteurs de l'allèle court « s » du gène 5HTTLPR auraient un risque augmenté de trouble bipolaire (Garno, 2005). Enfin, certains polymorphismes des gènes TIMELESS et RORA sont associés aux anomalies des rythmes circadiens dans le trouble bipolaire (plus vespéral, plus languide et plus grande difficulté à modifier les horaires d'endormissement) (Mansour, 2006). Des endophénotypes permettant de faire le lien entre troubles du sommeil et dépression sont d'ailleurs en cours d'exploration. (Pringuey, 2012)

-Les endophénotypes cognitifs du trouble bipolaire : la recherche d'endophénotypes consiste à utiliser des mesures biochimiques, cognitives et électrophysiologiques ou d'autres mesures pertinentes pour identifier des marqueurs traits chez des apparentés non atteints, mais porteurs des gènes de vulnérabilité. Ces endophénotypes sont des traits subcliniques associés à la maladie. Ils peuvent constituer des outils de valeur pour identifier des allèles ayant des effets modérés et spécifiques sur le risque de développer la maladie.

Pour remplir les critères d'un marqueur trait, les endophénotypes doivent répondre aux spécificités suivantes : ils doivent être présents avant le début de la maladie, ils sont rencontrés chez les sujets à risque (apparentés non atteints), ils doivent être stables au cours du temps et héréditaires.

Ainsi, l'identification d'endophénotypes chez de sujets non atteints mais ayant des antécédents familiaux de troubles bipolaires a permis de révéler la présence d'anomalies biologiques et électrophysiologiques.

Une méta-analyse de Bora en 2009 montre que les résultats les plus cohérents qui pourraient représenter des endophénotypes potentiels sont : les déficits des capacités de planification, marqueurs potentiels d'une dysfonction du cortex préfrontal ventral. Ils semblent être l'endophénotype le plus saillant dans le trouble bipolaire. L'altération dans les

capacités de changement de stratégies, la mémoire verbale et les capacités de détection de cible semblent également être des candidats endophénotypiques du trouble bipolaire.

D'autres exemples d'endophénotypes retrouvés dans le trouble bipolaire sont : l'altération des capacités de planification (suite à la réduction de disponibilité du tryptophane) (Hasler, 2006), le dysfonctionnement du système punition-récompense présent dans le trouble bipolaire (Mattay, 2003), les modifications comportementales observées après la prise de psychostimulants (Tremblay, 2002), l'hypersensibilité à l'induction du sommeil REM par des agents cholinergiques (Hasler, 2006) et enfin des anomalies du système immunitaire et de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénergique (Duffy, 2012).

La détection précoce d'endophénotypes chez des individus sains apparentés de patients souffrant de trouble bipolaire ou de schizophrénie devrait permettre aux psychiatres de mieux soigner ces troubles, en prévenant leur apparition, en apprenant aux sujets concernés comment contrôler les facteurs de stress environnementaux et peut être mettre en place des traitements neuroprotecteurs (Adida, 2012).

6) Traitement des troubles bipolaires :

Le traitement des troubles bipolaires s'articule autour de la prise en charge des épisodes aigus tant maniaques que mixtes et mélancoliques, et de la prévention des rechutes ou récidives. Le traitement psychotrope constitue la pierre angulaire de la démarche thérapeutique et doit s'organiser en lien avec la prise en charge psychologique, éducative et sociale du patient et parfois de l'entourage familial (Haffen et Sechter, 2006).

Le patient est au centre des décisions thérapeutiques, il doit être informé sur sa maladie et son traitement. Il est important de prendre en compte les résultats des traitements antérieurs et les préférences du patient (Guide HAS 2009).

Toujours selon la Haute Autorité de Santé en France, un bilan pré-thérapeutique est indispensable avant l'introduction d'un traitement psychotrope :

- Recherche des antécédents familiaux psychiatriques et somatiques : personnels et familiaux

- Bilan biologique sanguin : rénal, thyroïdien, lipidique, hépatique et glycémique.
- Un examen clinique est obligatoire : mesure du poids, taille et pression artérielle.
- Une évaluation de la consommation de tabac, d'alcool et de substances psychoactives illicites.
- Dépistage d'une grossesse éventuelle.
- Des examens complémentaires en présence de signe d'appel : ECG, EEG et imagerie cérébrale.

De plus, un suivi médical est préconisé tous les 3 mois au minimum avec suivant les molécules :

- Le Lithium : Suivi du poids, lithiémie, ionogramme, fonction rénale et thyroïdienne, surveillance des symptômes de neurotoxicité (paresthésies, ataxie, tremblements, altérations cognitives).
- Le Valproate : Surveillance du poids. Contrôle du bilan biologique : taux plasmatiques, fonction rénale et hépatique, NFS, TP-TCA-fibrinogène et ionogramme, et test de grossesse.
- La Carbamazépine : Surveillance du poids. Contrôle du bilan biologique : taux plasmatiques, fonction rénale et hépatique, NFS, TP-TCA-fibrinogène et ionogramme. Contrôle des risques d'interactions médicamenteuses.
- Pour les antipsychotiques atypiques : Surveillance du poids, de la glycémie, des lipides sanguins, et de la prolactinémie.

Enfin, il existe de nombreuses recommandations ou « guidelines » pour les thérapeutiques des troubles bipolaires. Cependant, il faut connaître leurs méthodologies pour savoir les utiliser dans la pratique clinique (Samalin et Llorca, 2012).

6.1) Traitement médicamenteux des épisodes maniaques ou mixtes

Dans la phase maniaque, l'objectif est de contrôler les symptômes pour faciliter le retour au fonctionnement antérieur.

En premier lieu, il convient d'interrompre tout traitement antidépresseur si le patient en bénéficiait.

D'après une revue des dernières recommandations internationales sur le traitement de la manie, Nivoli 2012 : (American psychiatric association (APA) 2002, NICE 2006, WFSPB 2009 selon Grunze, et CANMAT 2009 selon Yatham, ainsi que d'après le guide de l'HAS 2009) :

Trois traitements en monothérapie peuvent être proposés en 1^{ère} intention :

- Le lithium, avec cependant un délai d'action retardé.
- Le divalproate de sodium
- Les antipsychotiques atypiques : olanzapine, rispéridone et aripiprazole.

En 2^{ème} intention, les traitements proposés sont :

- La carbamazépine
- Le valpromide
- Hors AMM : oxcarbazépine, neuroleptiques conventionnels, autres antipsychotiques tels l'amisulpride ou la clozapine.
- D'autres molécules sont proposées en 3^{ème} intention par certains « guidelines » anglo-saxons : comme le tamoxifène...

Si l'épisode survient chez un sujet traité, il convient de vérifier et éventuellement de réajuster la posologie du traitement préventif en cours, et le cas échéant, si la rechute est liée à un défaut d'observance, de réévaluer le choix du traitement.

En l'absence d'effet d'une augmentation de posologie ou dans l'impossibilité de l'augmenter, il convient :

- soit de changer de traitement thymorégulateur
- soit de prescrire une association de traitements, dite bithérapie : souvent avec un antipsychotique (APA) et un autre régulateur de l'humeur (lithium ou valproate).

Les états mixtes sont peu sensibles au lithium, et le valproate apparaît comme le traitement de 1^{ère} intention (Bowden, 1994).

Synthèse des recommandations sur le traitement aigu de la manie, d'après Nivoli 2012 :

	World Federation of Societies of Biological Psychiatry WFSBP	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and International Society for Bipolar Disorders CANMAT ISBD	British Association for Psychopharmacology BAP	National Institute of Clinical Excellence 2009 NICE	National Health and Medical Research Council NHMRC
	Grunze et al. (2009)	Yatham et al. (2009)	Goodwin et al. (2009)	Nice (2009)	Malhi et al. (2009)
First line	<p><i>Monotherapy:</i> Li^{1-2}, VPA¹⁻², AAPs (ARP, OLZ², RSP, QTP², ZPD²) Hal^2 CBZ^2 ASN^2 <i>Combination:</i> $Li/VPA + AAPs$</p>	<p><i>Monotherapy:</i> Li, VPA, AAPs (ARP, OLZ, QTP, QTP xr, RSP, ZPD) <i>Combination:</i> $Li/VPA + HAL/RSP/QTP/OLZ/ARP$ <i>If severe agitation:</i> $im\ ARP, im\ OLZ$.</p>	<p>Not on AM: If severe Mania: AAPs, VPA If mild-mod Mania: Li, CBZ On AM: AM + AAPs Optimization of doses</p>	<p>Not on AM: Severe Mania: AAPs Less severe: Li, VPA On AM: $Li/VPA + AAPs$ VPA + OLZ, QTP, RSP <i>If severe agitation:</i> $im\ ARP, im\ OLZ$</p>	<p><i>Monotherapy:</i> Li, VPA, AAPs: OLZ, ARP, QTP, RSP, ZPD, PLP. <i>Combination:</i> Hal $Li + VPA, Li + CBZ$, $Li/VPA + AAPs$ $Li/VPA + OLZ$ <i>If severe agitation:</i> $im\ ARP, im\ OLZ$</p>
Second line	<p>CBZ, Li + VPA, PAL, ASN, Li + ASN OXC, TPR, GBP, LMT; AAPs: CLZ, AMS, PLP, zotepine; HAL; ECT Others: Levetiracetam, zosinamide, retigabine, pregabalin, tiagabine.</p>	<p>CBZ, ASN, PLP, ECT, $Li + VPA$, $Li/VPA + ASN$; Others: HAL, CLP, $Li/VPA + HAL$, $Li + CBZ$, CLZ, OXC, tamoxifen</p>	<p>$Li/VPA + AAPs$ CLZ, ECT</p>	<p>$Li/VPA + AAPs$ ECT rTMS (?)</p>	<p>Adjunctive CLZ/RSP HAL, CBZ ECT</p>
Not recommended	<p>Monotherapy: GBP, TPR, LMT, VRP, TGB</p>	<p>GBP, TPR, LMT, VPA, TGB, RSP + CBZ, OLZ + CBZ.</p>		<p>Monotherapy: CBZ, GBP, LMT, TPR</p>	<p>GBP, LMT, TPR, OXC, PHT.</p>

AD = antidepressant; AM = antimanic agent; AMS = amisulpiride; AAPs = atypical antipsychotic; ARP = aripiprazole; ASN = Asenapine; CBZ = carbamazepine; CLZ = clozapine; ECT = electroconvulsive therapy; HAL = haloperidol; im: intramuscular; Li = lithium; LMT = lamotrigine; OLZ = olanzapine; OXC = oxcarbamazepine; PHT = phenytoine; PLP = paliperidone; QTP = quetiapine; RPD = risperidone; TPR = topiramate; VPA = valproate (the generic term of "valproate", which includes sodium valproate, valproic acid and valproate semisodium); ZPD = ziprasidone; On AM: patient on treatment with anti manic medication; Not on AM: patient not on treatment with anti manic medication; rTMS: repetitive transcranial stimulation; GBP: gabapentin.

6.2) Traitement médicamenteux des épisodes dépressifs majeurs

(D'après la synthèse des recommandations internationales APA 2002, NICE 2006, CANMAT et Malhi 2009, WFSBP et AFPBN 2010 ; selon Samalin en 2011) (complétée par le guide de l'HAS 2009)

Le traitement initial proposé en phase aiguë d'un épisode dépressif majeur est :

*une monothérapie est toujours privilégiée en 1^{ère} intention :

-quétiapine

-lamotrigine

*D'autres molécules peuvent être aussi proposées avec un grade de recommandation inférieur :

-lithium (dégradé par les recommandations récentes)

-olanzapine

-valproate

*une bithérapie d'emblée peut être proposée si nécessaire, mais la prescription d'antidépresseur dans les dépressions bipolaires (hors AMM en France) doit toujours se faire en association avec un thymorégulateur : il faut faire attention au risque de virage maniaque et il est contre-indiqué en cas de cycles rapides :

-Avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) (Pringuey, 2010)

-D'autres antidépresseurs peuvent être utilisés, toujours en association avec un thymorégulateur :

✓ Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRNA)

✓ La tianéptique, la miansérine, la mirtazapine et les IMAO.

✓ Les tricycliques ne sont pas préconisés (APA, 2002) en raison du risque de virage maniaque.

-la seule association ayant un niveau de preuve significatif (WFSBP et Malhi, 2009) est : olanzapine et fluoxétine.

-autres associations proposées : lithium et valproate, lithium ou valproate et lamotrigine.

*une cure d'électroconvulsothérapie (ECT) peut être proposée si le pronostic vital est engagé.

En cas de dépression résistante avec des patients peu ou non répondeurs :

La résistance est définie par l'échec de deux traitements antidépresseurs bien conduits avec vérification des concentrations plasmatiques, posologies adaptées, et durée de prescription d'au moins 6 semaines

-1^{ère} étape : démarche clinique : vérification de l'observance du patient.

-2^{ème} étape : démarche thérapeutique : augmentation du traitement ou changement de molécule ou association de thérapeutiques ou ECT.

CANMAT 2009 [4, 6, 13, 15, 16]	Malhi et al. 2009 [13, 16]	WFSBP 2010 [7, 8]	AFPPN 2010 [11]
1 ^{re} ligne lithium, lamotrigine, quétiapine, lithium ou valproate + IRS		Monothérapie quetiapine lamotrigine olanzapine valproate carbamazépine lithium	NP A B B B D D ^a
2 ^e ligne quetiapine + IRS, lithium + valproate, lithium ou valproate + lamotrigine, association modafinil	Tolérance	Efficacité	R 1 3 3 3 5 5
3 ^e ligne carbamazépine, olanzapine, lithium + carbamazépine, lithium ou valproate + venlafaxine, lithium ou valproate ou AP2G + TC, lithium + IMAO, lithium ou valproate ou carbamazépine + IRS + lamotrigine, association topiramate, ECT	Quétiapine Lamotrigine Olanzapine Lithium Valproate Adj. rispéridone Li + valproate Olz + fluoxétine Li + lamotrigine Adj. AD	Associations olanzapine + fluoxétine lamotrigine + lithium sertraline + lithium ou valproate venlafaxine + lithium ou valproate topiramate + lithium ou valproate lithium + lithium lithium + lithium paroxétine + lithium ou valproate bupropion + lithium ou valproate Traitements physiques ECT + traitement en cours rTMS + traitement en cours	1 ^{re} ligne Lamotrigine, ECT 2 ^e ligne Li, AC : valproate, valpromide, AP2G : arpiprazole, olanzapine Les experts considèrent que l'association SH = antipsychotique + AD a un effet antidépresseur à la phase aiguë. Dans ces conditions : - SH = antipsychotique = Li, AC ou AP2G - AD : 1 ^{re} ligne : IRS, IRSNa 2 ^e ligne : mirtazapine, miansérine, tiagabine

IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine, IRSNa : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase, TC : antidépresseur tricyclique, AP2G : antipsychotique de seconde génération, ECT : électroconvulsivothérapie, AD : antidépresseur, Li : lithium, olz : olanzapine, NP : niveau de preuve, R : grade de recommandation, AC : anticonvulsivant, SH : stabilisateur de l'humeur
+ : le niveau de preuve D est lié à l'étude négative de Young et al. même si les lithièmes plasmatiques des patients dans cet essai étaient relativement basses.

6.3) Traitement préventif de la période intercritique

Le traitement prophylactique au long cours est essentiel pour prévenir les rechutes thymiques chez un patient bipolaire. La durée du traitement n'a pas de consensus :

- au moins pendant deux ans selon le NICE 2006.
- à vie selon le WFBPS en 2010.
- suivant le rapport bénéfice/risque selon l'AFPBN en 2010.

Le traitement prophylactique thymorégulateur dépend avant tout du rapport bénéfice/risque de chaque molécule en fonction du patient, après information de celui-ci. De plus, les stratégies thérapeutiques dépendent de la polarité thymique dominante :

- de manière indifférente : le lithium, le valproate, la quétiapine.
- en prévention des épisodes maniaques : les antipsychotiques atypiques : l'olanzapine, la rispéridone et sa forme retard (mais pas d'AMM en France), l'aripiprazole.
- en prévention des épisodes dépressifs majeurs : la lamotrigine.

6.4) Les traitements non-médicamenteux

La diversité d'expression des troubles bipolaires met à l'épreuve les praticiens quand il s'agit d'établir un protocole de soin. Outre la symptomatologie directement liée à l'accès aigu, les conséquences affectives, sociales, et professionnelles doivent être intégrées dans la réflexion menée pour la prise en charge.

De nos jours, on associe au traitement pharmacologique une ou plusieurs prises en charge psychothérapiques.

De plus, des endophénotypes candidats associés aux troubles bipolaires, mis en évidence par des études génétiques avant et pendant la maladie chez les patients et les apparentés, pourraient devenir des cibles d'interventions psychothérapiques adaptées à chaque

patient, avec une action à la fois sur l'évolution de la maladie mais également préventive (Fakra, 2012).

Par exemple, la psychoéducation pourrait premièrement informer sur un endophénotype tel le déficit cognitif. Deuxièmement, un module de remédiation cognitive s'intéresserait aux troubles neurocognitifs et à la composante cognitive de l'impulsivité. Troisièmement, les TIPARS permettraient de gérer les rythmes circadiens. Quatrièmement, les techniques issues des TCC cibleraient l'anxiété, l'impulsivité et le « neuroticisme ». Enfin la thérapie centrée sur la famille pourrait être utile dans le cas où le contexte familial favoriserait l'expression de ces endophénotypes.

6.4.1) les psychothérapies

- Les thérapies cognitives et comportementales :

Il existe de 2 principaux programmes :

Celui de Basco et Rush, 1996, qui ont développé des outils d'identification et d'autoévaluation spécifiques aux patients bipolaires qui seront repris par tous les auteurs.

Le programme de Lam et coll, 1999, représente actuellement la référence internationale.

Ils s'organisent en 3 temps : une phase éducative (6 à 8 séances), une phase de technique comportementale et cognitive (12 séances), une phase de consolidation (2 séances, puis suivi hebdomadaire).

Au cours de ces séances, le thérapeute propose : une évaluation des représentations du patient sur sa maladie et son traitement ; une régulation des activités de la vie quotidienne comme le sommeil, les prises alimentaires, les activités physiques, les relations sociales ; une identification précoce des prodromes dépressifs ou maniaques pour permettre au patient de se prendre en charge rapidement ; un apprentissage des cognitions erronées qui amènent le patient à des comportements extrêmes ; un apprentissage des techniques de « décentration » ou questionnement de ses pensées.

- Les psychothérapies des rythmes sociaux et des relations interpersonnelles (IPSRT) d'Ellen Franck, 2005 :

Cette thérapie se fonde sur l'hypothèse que mettre en place des rythmes sociaux stables et réguliers, ainsi que développer l'adaptation aux changements de routine et mieux gérer les problèmes interpersonnels comme le deuil pathologique, les conflits interpersonnels, la transition de rôles difficiles et le déficit de relations, devraient entraîner une meilleure régulation des rythmes circadiens et ainsi diminuer le risque de récurrence des décompensations thymiques.

Frank, 2005 montre qu'administrer au cours du traitement en phase aiguë un programme d'IPSRT lors d'un épisode thymique, augmente significativement la durée de la normothymie, ainsi que la stabilité des rythmes sociaux et diminue le nombre de récurrences sur une période de 2 ans, par rapport à une prise en charge classique.

La version française dite TIPARS (thérapie interpersonnelle par aménagement des rythmes sociaux) (Bottai, 2010) est une psychothérapie limitée dans le temps, en 24 sessions durant 6 mois environ, et se déroule selon 3 phases : premièrement, l'anamnèse qui développe la psychoéducation et contractualise la psychothérapie ; deuxièmement, le patient se concentre sur l'aménagement des rythmes et la résolution des problèmes interpersonnels ; troisièmement, l'évaluation de l'efficacité de la thérapie, l'autonomisation et les stratégies pour prévenir les décompensations thymiques. Enfin, une phase de maintenance propose différentes stratégies d'intervention.

- Les thérapies familiales :

La maladie du sujet et le fonctionnement familial s'influencent mutuellement (Milkowitz, 1988). Les différentes études constatent que l'importance du stress environnemental dans l'évolution du trouble, la charge éprouvée par l'entourage et la demande faite par celui-ci sur la maladie et les traitements, expliquent la nécessité d'interventions thérapeutiques centrées sur le couple et la famille.

- Mindfulness based cognitive therapy (thérapie fondée sur la pleine conscience) :

Elle est destinée aux patients bipolaires euthymiques (Segal, 2001) et utilisée pour la prévention des rechutes dépressives. Une étude récente (Mirabel-Sarron, 2011) montre une efficacité de la réactivité cognitive sur l'échelle de Weissman pour les patients bipolaires type I résistants.

- Thérapie d'inspiration analytique : (Ferrero, 2009)

Elle garde toute sa place dans la prise en charge au long terme des patients bipolaires associée à la pharmacothérapie et à la psychoéducation. Elle peut aider à tolérer les exigences pulsionnelles tout en tenant mieux compte de la réalité, à reconnaître les conflits internes qui en résultent, à faire des liens entre les événements extérieurs ou intérieurs de la survenue d'un nouvel épisode et prendre conscience de l'impact de la maladie sur l'entourage.

6.4.2) La remédiation cognitive

Les techniques de remédiation cognitive sont surtout développées pour la schizophrénie (Franck, 2012). Cependant, des techniques pour les troubles de l'humeur sont en train d'apparaître. La première étude à avoir montré un bénéfice pour les patients bipolaires est l'étude de Deckersbach en 2010 : 18 patients bipolaires ont suivis des sessions individuelles hebdomadaires de remédiation cognitive (14 séances de 50min). A la fin du programme et aussi après 3 mois de suivi, les patients présentaient moins de symptômes dépressifs et avaient une amélioration du fonctionnement social. L'amélioration des fonctions cognitives étaient corrélées à un meilleur fonctionnement professionnel. Torrent en 2013 a montré que la remédiation cognitive est supérieure aux programmes de psychothérapie habituels, mais cette étude n'a pas retrouvé de différence significative par rapport à la psychoéducation pratiquée pour des patients bipolaires.

La remédiation fonctionnelle désigne à la fois une prise en charge cognitive mais aussi une psychoéducation sur les déficits cognitifs et leurs impacts socio-professionnels. Le

programme alterne des tâches purement cognitives (type remédiation) et des tâches en milieu écologique sur des situations de la vie courante (travaillant l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives). Les proches peuvent être aussi associés à cette démarche. Le programme de Vieta, 2011 (en cours d'évaluation) se compose de 21 séances hebdomadaires de 90min :

- 3 séances de psychoéducation
- 2 sessions d'entraînement attentionnel dans les situations de vie courante
- 6 séances sur les stratégies pour traiter les troubles de la mémoire
- 5 sur les dysfonctions exécutives (résolution de problèmes, gestion du temps, planification et hiérarchisation des priorités)

Lahera en 2013 évalue un programme de remédiation cognitive axé sur les cognitions sociales « SCIT : social cognition and interaction training » durant 18 à 24 semaines et se composant de trois phases : entraînement à la reconnaissance des émotions, mises en situations sociales, et intégration des apprentissages. Il compare 21 bipolaires passant le programme à 16 témoins bipolaires, et mesure les attributions d'intention avec l'échelle AIHQ et des tests de reconnaissances des émotions faciales, ainsi que le fonctionnement social des sujets inclus. Après le programme de remédiation, il retrouve une amélioration au niveau de l'hostilité et du ressentiment (« blâme »), ainsi qu'une meilleure reconnaissance des émotions faciales, chez les patients traités par rapport aux témoins. Cependant, il n'y a pas de différence significative au sujet du fonctionnement psycho-social, après le suivi du programme SCIT.

6.4.3) la psychoéducation (PE)

Dans le domaine des approches psychosociales, la psychoéducation occupe actuellement une place importante.

La psychoéducation consiste à fournir des informations au patient sur la maladie. Elle aide aussi à forger une alliance thérapeutique dans laquelle le patient devient un collaborateur

actif de son traitement (Callahan et Bauer, 1999). C'est un partage d'informations sur la maladie entre le médecin et le patient afin de développer les compétences de gestion de la maladie par le patient. Un point important est que la psychoéducation ne s'applique non seulement pas au patient mais également à ses proches et ses soignants (Jones, 2002).

La psychoéducation est relativement récente puisque le terme est apparu en 1980 avec Anderson. Les premiers groupes psychoéducatifs datent de 1970 avec les patients sous lithium.

- Les objectifs de la psychoéducation :

- Acceptation de la maladie
- Prévention des rechutes et des récurrences
- Réduction du risque suicidaire
- Diminution de la quantité et de la sévérité des symptômes
- Amélioration de l'observance du traitement
- Amélioration du fonctionnement social
- Amélioration de la qualité de vie

Il est souvent difficile pour les patients souffrant d'un trouble bipolaire d'accepter le diagnostic de trouble de l'humeur chronique, avec nécessité de prendre un traitement sur le long terme. Un des premiers objectifs de la psychoéducation est d'amener la personne à accepter le trouble bipolaire. L'identification des prodromes dépressifs ou maniaques, des déclencheurs de récurrences, ainsi que la mise au point d'un plan d'action pour réagir rapidement et efficacement lorsque les symptômes précoces apparaissent est un des aspects centraux de la technique. Un autre objectif majeur est d'aborder le traitement médicamenteux en expliquant les bénéfices et les effets secondaires potentiels. En effet, l'observance du traitement est partielle ou franchement mauvaise chez 20 à 70% des bipolaires (Colom et coll, 2000).

- Quand et comment faire de la psychoéducation :

Idéalement, elle devrait être réalisée pendant une phase euthymique (Vieta, 2005) afin de permettre une assimilation optimale des informations partagées. Si de nombreuses études confirment cette hypothèse (Bauer, 1998), il est également montré que les patients souffrant

d'un épisode dépressif léger pouvaient aussi en bénéficier, contrairement aux épisodes maniaques.

Elle peut être proposée en individuel ou en groupe par différents professionnels de santé tels des psychiatres, des psychologues ou des infirmiers. Il est nécessaire que les soignants aient reçu une formation adéquate.

Tout d'abord, il faut effectuer le bilan éducatif partagé personnalisé pour chaque patient, où l'on définira les objectifs négociés à atteindre en fonction de ses ressources et de ses difficultés.

Puis le cycle des séances éducatives peut commencer pour chaque patient qui franchira les étapes à son rythme.

Exemple de séances selon le programme de référence international de Barcelone de Colom et Vieta en 2006 :

Phase 1 Prise de conscience de la maladie
Séance 1 Présentation du programme et des règles du groupe
Séance 2 Qu'est-ce que le trouble bipolaire ?
Séance 3 Facteurs étiologiques et déclenchants
Séance 4 La manie et l'hypomanie
Séance 5 La dépression et les épisodes mixtes
Séance 6 Evolution et pronostic

Phase 2 Adhésion au traitement pharmacologique
Séance 7 Les thymorégulateurs
Séance 8 Les anti-maniaques
Séance 9 Les antidépresseurs
Séance 10 Les taux plasmatiques des thymorégulateurs
Séance 11 Grossesse et conseils
Séance 12 Les thérapies alternatives ou la psychopharmacologie
Séance 13 Les risques de l'arrêt du traitement

Phase 3 Les abus de substances
Séance 14 Les substances psychoactives

Phase 4 La détection précoce des épisodes thymiques
Séance 15 Détection précoce des épisodes maniaque et hypomaniaque
Séance 16 Détection précoce des épisodes dépressif et mixte
Séance 17 Quelle attitude adoptée au tout début d'un épisode thymique

Phase 5 Rythme de vie et gestion du stress
Séance 18 Importance de la régularité des habitudes de vie
Séance 19 Les techniques de contrôle du stress
Séance 20 La résolution de problème

➤ Exemples de techniques pédagogiques utilisées dans les programmes :

- Information type « cours interactifs » à propos du trouble bipolaire
- exercices personnels : courbe de l'humeur, agenda du sommeil ...
- METAPLAN : technique pédagogique faisant participer chaque patient avec des post-it pour chacun d'entre eux, qui seront affichés sur un tableau en fin de séance afin de débattre en groupe sur les idées de chacun avec un animateur.
- Photo-langage : technique permettant de verbaliser ses émotions sur un sujet en commentant une photo.
- Logiciels informatiques avec jeux de rôles (ex : BIPOLIFE ...)
- Enfin, l'évaluation du patient et de la qualité pédagogique du programme pour fixer des recommandations pour les prochaines séances.

- Etudes concernant l'efficacité des programmes de psychoéducation :

La psychoéducation améliore l'observance aux traitements pharmacologiques, comme le lithium (Bauer, 1998 ; Colom et coll, 2003) ou pour d'autres stabilisateurs de l'humeur (Milkowitz et coll, 2003).

Cette approche diminue aussi la sévérité et la durée des épisodes thymiques pendant le temps de l'intervention (Cerbone, 1992), particulièrement pour les épisodes maniaques (Simon, 2006).

Colom, 2003 et Perry, 1999 montrent une amélioration significative comparée à un traitement habituel à la fin des 6 mois du programme et après 2 ans de « follow-up », ainsi qu'une meilleure efficacité sur les épisodes maniaques.

Plusieurs études ont montrées un effet positif sur le nombre et/ou la durée d'hospitalisation, dès 1984 avec Cochran puis avec Colom et Vieta en 2004.

On note également une amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement socio-professionnel (Michalak et coll, 2005).

Les interventions destinées à la famille du patient bipolaire apportent aussi un bénéfice (Reinares et coll, 2008).

Pour les patients présentant une comorbidité addictive, des programmes adaptés par Weiss, 2004 montrent que les groupes expérimentaux présentaient moins de jours d'abus de substances que le groupe contrôle pendant les 6 mois de l'essai clinique. Toutefois, la thérapie

de groupe ne semble efficace que pour les patients qui utilisent des drogues comme automédication.

A présent, la psychoéducation est bien évaluée et unanimement acceptée, mais il demeure des questions, notamment sur la durée d'efficacité de cette technique, les effets s'estomperaient à 12 mois de la fin d'un programme, d'où la nécessité de séances de rappel (Ball et coll, 2006).

6.5) Les techniques électro-magnétiques

La sismothérapie ou électroconvulsothérapie (ECT) est utilisée en 2^{ème} intention après échec des thérapeutiques classiques ou lorsque le pronostic vital est engagé à court terme : pour les dépressions bipolaires sévères ou résistantes, les états maniaques sévères, les états catatoniques ou en cas de contre-indication aux médicaments. (Guide HAS 2009)

Il faut toujours envisager le rapport bénéfice/risque avec le patient, notamment en raison des risques anesthésiques.

Après un bilan pré-anesthésique, il faut réduire les posologies de lithium et de benzodiazépines, surveiller la longueur des crises si le patient prend un anticonvulsivant. Enfin en post-sismothérapie, il faut surveiller l'état cognitif et les signes d'inversion d'humeur des patients.

La stimulation magnétique trans-crânienne n'a pas encore d'indication validée pour le trouble bipolaire.

III. TROUBLE BIPOLAIRE ET ADDICTIONS

Les liens entre les substances à fort pouvoir addictogène et les variations de l'humeur sont connus de longue date. L'effet apaisant ou euphorisant ont largement été évoqués par des écrivains, tel Baudelaire dans « les Paradis Artificiels ».

Les addictions sont des comportements de consommation de substances psychoactives assortis de conséquences négatives et face auxquels le sujet perd une partie de sa liberté.

❖ L'usage nocif ou abus d'une substance

L'abus puis la dépendance représentent le seuil clinique des mésusages d'un produit.

L'abus (DSM-IV) ou l'usage nocif (CIM) est défini comme un « mode d'utilisation inadéquat conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative, caractérisée par la présence d'au moins une manifestation au cours d'une période de 12 mois ».

Les manifestations retenues sont : l'incapacité de remplir ses obligations majeures, les mauvaises performances, l'utilisation répétée physiquement dangereuse, les problèmes judiciaires interpersonnels ou sociaux répétés, persistants ou récurrents.

Les personnes se situant dans cette catégorie sont nommées consommateurs à problèmes.

❖ Usage avec dépendance :

Les grandes classifications, comme la CIM et le DSM proposent une définition du syndrome de dépendance, assez élargie et ne faisant pas seulement référence à l'alcool.

Dans le DSM IV, une dépendance à l'alcool se caractérise par une consommation plus importante et/ou plus longue que prévue, avec un désir ou des efforts pour diminuer cette consommation, qui restent sans résultats. Le sujet passe beaucoup de temps à se procurer de l'alcool ou à récupérer de ses effets, ce qui le conduit le plus souvent à réduire ou même abandonner ses activités sociales et/ou professionnelles.

Malgré les conséquences physiques négatives, le sujet poursuit sa consommation, et en cas d'arrêt un syndrome de sevrage peut apparaître. Les quantités absorbées doivent être

augmentées régulièrement afin d'assurer l'effet désiré, et cet effet est diminué lorsque les quantités consommées sont stables : cela définit le phénomène de tolérance.

Dans le DSM, le diagnostic de dépendance ne se pose qu'après une évolution de 12 mois minimum, et nécessite 3 des critères que nous venons de citer. Ainsi selon cette classification un certain nombre de patients peut avoir une alcoolo-dépendance, sans présenter de dépendance physiologique, et donc sans syndrome de sevrage.

Pour la CIM, la caractéristique essentielle du syndrome de dépendance correspond à un désir puissant, voir compulsif de boire de l'alcool. Les autres critères sont très proches de ceux du DSM.

En résumé, pour les grandes classifications diagnostiques internationales, la dépendance correspond à un ensemble de manifestations cognitives, comportementales et physiologiques indiquant le fait qu'un patient continue à utiliser une substance malgré ses effets négatifs.

Le mode d'utilisation est compulsif, avec une perte de contrôle, et une fixité des habitudes de consommation.

Dans le DSM-V, les critères d'abus de substances et de dépendance ont été revus, les critères de définition ont été renforcés et combinés, pour laisser place à un unique continuum « substance use disorder » allant d'un simple abus de substances jusqu'à une utilisation sévère pour chaque substance addictive (sauf pour la caféine) :

-l'addiction légère « mild » ne nécessitant que 2 à 3 critères des 11 critères du DSM-V :

1. Consommation plus importante ou plus longue que prévue
2. Efforts infructueux pour stopper la substance
3. Passer beaucoup de temps à utiliser ou à chercher à se procurer la substance
4. Envies irrépressible de consommer la substance
5. Ne pas arriver à gérer les activités quotidiennes en raison de l'usage de la substance
6. Continuer à consommer malgré des troubles relationnels
7. Renoncer à des activités professionnelles ou sociales importantes en raison de la consommation de la substance
8. Continuer à consommer la substance même si cette utilisation met le sujet en danger

9. Continuer à consommer la substance même si cette utilisation engendre des conséquences sur la santé physique ou psychique du sujet
 10. Besoin d'augmenter la quantité consommée pour avoir les mêmes effets (tolérance)
 11. Développement de symptômes de sevrage entraînant une augmentation de la consommation de substance.)
- l'addiction modérée « moderate » ne nécessite que de 4 à 5 items.

- l'addiction « sévère » (équivalent à la dépendance dans le DSM-IV) demande au moins 6 critères DSM.

Enfin, de nouvelles addictions comportementales, ont aussi été reconnues par la nouvelle classification internationale DSM-V, comme l'addiction au sexe.

❖ Neurobiologie des addictions : (Lejoyeux, 2009)

3 régions anatomiques seraient principalement impliquées :

- le noyau accumbens : composé de deux parties : le « shell » connecté avec l'aire tegmentale ventrale et le « core » qui reçoit des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et relié au cortex préfrontal.
- l'amygdale
- le cortex préfrontal

Une activation phasique (sous forme de pulses) des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale précède les comportements liés à une récompense. L'activation est d'autant plus intense que la récompense est non prévisible et importante. La dopamine libérée dans le « core » en réponse à des stimuli prédictifs d'une récompense modulerait l'expression des comportements par l'intermédiaire des liens fonctionnels entre cortex préfrontal et noyau accumbens. La libération de dopamine dans le noyau accumbens est indispensable à l'initiation de l'addiction, alors que l'usage répété de drogues favorise davantage l'implication du cortex préfrontal et ses projections glutamatergiques à destination du noyau accumbens.

L'amygdale joue également un rôle dans le conditionnement de la consommation. Le cortex préfrontal interviendrait dans la réponse comportementale au stimulus.

Lors d'une administration aiguë d'une drogue, la dopamine libérée entraîne une activation de signaux intracellulaires (types kinases AMP cycliques dépendants) qui induisent la production de gènes précoces qui engendreront des modifications moléculaires de quelques jours à quelques semaines.

Cependant, lors d'une administration répétée de drogues, il y a une modification plus durable du fonctionnement neuronal, entraînant une vulnérabilité à la rechute. En effet, des protéines synthétisées durablement comme le deltaFosB favoriserait les compulsions addictives lors du sevrage. La voie glutamatergique via ses récepteurs AMPA diminuerait le contrôle comportemental exercé par le cortex préfrontal.

❖ Facteurs psychopathologiques impliqués dans l'addiction :

Selon Olievenstein, la toxicomanie est la rencontre d'un produit, d'une personnalité et d'une circonstance de vie.

- Du point de vue psychanalytique :

C'est avant tout une fragilité narcissique (Bergeret, 2004) et une dépressivité avec des répercussions en termes de constitution d'objet et de capacité d'intériorisation. La fragilité des assises narcissiques et la précarité des autoérotismes contribueraient à la constitution d'une relation d'objet narcissique et anaclitique qui ne permet pas que des introjections stables et sécurisées viennent assurer une différenciation suffisante du moi et de l'objet. Cette insuffisante délimitation des frontières rend toute perspective de séparation potentiellement dangereuse. Cette fragilité narcissique est liée à des carences affectives primaires maternelles ou parentales (théorie de l'attachement de Bowlby), engendrant un attachement insécure avec des successions de placements-rejets-reprises, souvent retrouvé chez les toxicomanes et les psychopathes. De plus, on retrouve aussi des situations de maltraitance et d'abus sexuels infantiles. Le déclenchement de l'addiction est parfois seulement lié au processus de l'adolescence, une rencontre initiatique avec l'objet de l'addiction est parfois déterminante (Peele). La place dite des pairs est aussi importante (Brusset, 2004). Enfin, certaines

personnalités viennent colorer de façon plus ou moins marqué l'addiction : la dimension alexithymique (Corcos, 2004), l'ordalie (Charles-Nicolas, 1982) et la recherche de sensations (Zuckerman, 1994) avec notamment la notion d'impulsivité aussi retrouvée dans les troubles bipolaires.

- Point de vue comportemental et cognitif :

L'initiation de la conduite de dépendance s'explique par l'apprentissage social (Bandura, 1977) et le conditionnement opérant (avec renforcement positif au négatif au produit) (Skinner, 1953). Puis, le maintien de l'addiction s'explique par le renforcement négatif lié au sevrage du produit. De même, le conditionnement répondant (un stimulus à priori neutre devient un stimulus conditionnel) (Watson, 1972) entretient le mécanisme de l'addiction. Le modèle de Beck en 1993 a créé un modèle d'alcoolodépendance développé à partir des modèles de dépression et d'anxiété. Il repose sur le postulat d'un dysfonctionnement cognitif, à l'origine d'un mauvais traitement de l'information, puis d'erreurs de pensée, de croyances individualisées en trois catégories : croyances anticipatoires (attentes positives liées à l'alcool), soulageantes (attente de réduction du manque), permissives (autorisations de la consommation d'alcool). Ces pensées s'enchaînent rapidement, de façon automatique. Elles déclenchent à partir d'un stimulus que le sujet n'arrive pas à traiter, une forte envie de boire puis un passage à l'acte. Enfin, la rechute addictive est imputable à cinq situations selon Marlatt et Gordon, 1985 : les états émotionnels agréables ou désagréables, les conflits interpersonnels, les pressions sociales et les problèmes d'adaptation.

1) L'alcool

1.1) Épidémiologie

Les trois études les plus importantes dans ce domaine sont nord-américaines :

L'Epidemiological Catchment Area (ECA), Regier 1990 retrouve parmi les bipolaires, 43.6% d'additifs à l'alcool, 27.6% de dépendance, 16.1% d'abus de substance (vs 13.5% de trouble addictif, 7.9% de dépendance et 5.6% d'abus dans la population générale).

La National Comorbidity Survey (NCS), Kessler 1997 et 2004 retrouve 40.5% de dépendance et 17.4% d'abus d'alcool chez les patients bipolaires.

L'étude NESARC (national epidemiologic survey on alcohol and related conditions), Grant et Hasin 2005, retrouve quant à elle 58% d'addiction à l'alcool chez les bipolaires, dont 40.5% de dépendance et 17.4% d'abus. Cette étude a pris en compte plus de 43000 personnes de la population générale, prenant en compte la dimension diachronique d'apparition de chacun des troubles. L'ensemble de ces données montre que les sujets bipolaires sont plus à risque de dépendance à des substances que d'abus. On peut retenir le chiffre de 40% de sujets dépendants chez les bipolaires. De plus, on note une forte proportion de comorbidité addictive « indépendante » du trouble bipolaire, c'est-à-dire en dehors des épisodes thymiques.

L'étude a également pris en considération des facteurs confondants, comme les données sociodémographiques ou d'autres comorbidités psychiatriques (Etat de stress post-traumatique 14%, hyperactivité 10%, trouble anxieux généralisé 2%) et d'autres addictions associées (cannabis 50%, cocaïne 30%) et retrouve des résultats identiques même en tenant compte de ces facteurs.

En résumé, il existe **une comorbidité massive (40%) entre trouble bipolaire et addiction**, mais celle-ci est mal repérée (50% d'erreur ou d'absence de diagnostic de comorbidité selon l'étude de Albanese, 2006). Elle apparaît plus importante en population clinique qu'en population générale, concerne plus les patients bipolaires de type I que ceux de

type II (étude NESARC 2005), touche plus volontiers les hommes en population générale mais plus les femmes en population clinique (probablement dû à une meilleure acceptation des soins), et concerne plus la dépendance que l'abus à une substance (donc d'emblée sévère). Elle apparaît plus souvent indépendante que secondaire au trouble bipolaire.

1.2) Hypothèses étiopathogéniques de la comorbidité

-1^{ère} hypothèse : l'addiction est un symptôme du trouble bipolaire. Il existe des similitudes cliniques entre les deux troubles, les patients font tout en excès... Néanmoins, divers arguments vont à l'encontre de cette hypothèse : 25% des patients augmentent leurs consommations après une manie et 15% après un épisode dépressif majeur (EDM). On retrouve 15% de décroissance de la consommation après un EDM et 0% après une manie. Chaque trouble semble évoluer de manière indépendante. Cette hypothèse paraît donc peu probable.

-2^{ème} hypothèse : l'addiction provoque le trouble bipolaire. On retrouve en effet des effets thymiques francs des substances utilisées, et un début plus précoce du trouble bipolaire en cas d'addiction. Les substances psychoactives pourraient donc déclencher un trouble bipolaire qui ne serait pas apparu sans ce facteur. Mais, là encore, diverses données vont à l'encontre de cette hypothèse : 75% des addictions apparaissent après le trouble bipolaire (Preisig, 2001), il n'y a pas moins d'antécédents familiaux de troubles bipolaires chez les patients présentant une comorbidité addictive. Enfin le trouble bipolaire ne se résout pas lors de périodes d'abstinences prolongées.

-3^{ème} hypothèse : l'addiction comme automédication. Cette hypothèse vaut d'autant plus d'être prise en compte dans le processus thérapeutique que la majorité (90%) des patients rapporte recourir aux substances pour améliorer l'humeur. Une amélioration thymique subjective est rapportée par environ la moitié d'entre eux. Les substances psychoactives ont pour but de diminuer les symptômes anxieux ou dépressifs ou d'induire une euphorie ou augmentation de l'énergie. Les états dépressifs ou maniaques prédisposent à une consommation de substances, en raison de l'irritabilité et de la désinhibition fréquente chez ces patients. Cela est d'autant plus important à considérer que l'addiction diminue, chez les

patients rapportant une amélioration subjective de leur état clinique sous une substance donnée, lorsqu'ils sont traités après une approche psychothérapeutique intégrant les deux troubles (Weiss, 2004).

Cependant, les consommations de substances chez les patients bipolaires ne sont pas purement thymie-dépendantes (Strakowski et DelBello, 2000). Celles-ci répondent aux processus habituels de conditionnement qui sous-tendent le maintien d'une addiction (Zullino et Khazaal, 2008). D'autre part, les substances semblent être utilisées de manière indifférente suivant l'accès thymique (c'est-à-dire que les maniaques ne prennent pas systématiquement de l'alcool ou du cannabis pour apaiser la tension maniaque, et les dépressifs ne semblent pas avoir un recours plus fréquent à des substances stimulantes telles la cocaïne ou les amphétamines). Enfin, les effets subjectifs des consommations de toxiques ont un effet prédictif majeur (renforcement) d'une dépendance au produit (Le Strat, 2010).

- 4^{ème} hypothèse : il existe des facteurs de risque communs pour l'addiction et le trouble bipolaire. En faveur de cette hypothèse, on constate que les bipolaires avec addiction ont plus d'antécédents familiaux d'addiction et que les troubles obéissent à un **modèle de stress/vulnérabilité commun** génétique, psychologique ou social aux deux troubles. **L'impulsivité** a, par exemple, été considérée comme un facteur commun pouvant prédisposer aux deux troubles (Swann et coll, 2004). Les aspects familiaux et génétiques ont aussi été étudiés. L'association entre trouble bipolaire et alcoolisme a pu être écartée par les études familiales (Preisig et coll, 2001). Mais, la présence d'une co-agrégation familiale n'est pas démontrée et les événements de vie stressants ne sont pas impliqués de manière aspécifique.

Plus récemment, une hypothèse complémentaire aux précédentes a été évoquée : il pourrait exister une diminution de la sensibilité à l'alcool au cours des épisodes maniaques, nécessitant une consommation d'alcool plus importante pour avoir l'effet désiré. Le patient s'exposerait ainsi de façon plus importante aux effets addictogènes de l'alcool (Le strat et Gorwood, 2008). Au niveau neurobiologique, les patients en phase maniaque ont une diminution de l'activation des aires cérébrales (aire tegmentale ventrale) impliquées dans les phénomènes de récompense (Alber, 2008). Ces variations du système de récompense

pourraient expliquer le lien entre trouble bipolaire et dépendance à l'alcool. En effet, l'alcoolodépendance est associée à une diminution de récepteurs dopaminergiques D2 au niveau striatal, ainsi qu'à une diminution de relargage en dopamine (Martinez, 2005). De plus, ce relargage de dopamine striatale est corrélé aux effets subjectifs ressentis au cours d'une consommation de toxiques. Donc, chez un alcoolodépendant (ou un autre addictif), une diminution du relargage de la dopamine entraînerait un moins grand effet du produit par rapport à un patient bipolaire non dépendant, d'où le besoin de surconsommer le produit.

Exemple du modèle étiologique, selon Gorwood 2008 :

- L'addiction ● est un symptôme du trouble bipolaire ●



- L'addiction ● provoque le trouble bipolaire ●



- L'addiction ● est une tentative d'automédication du TBP



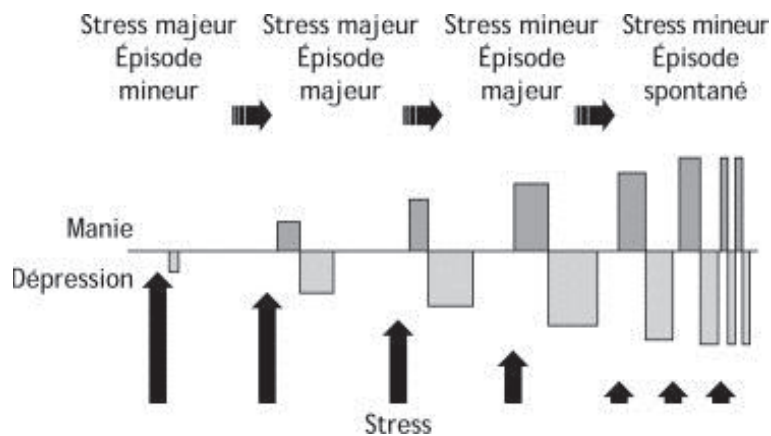
- Addiction ● et trouble bipolaire ● partagent des facteurs de risque commun



Causes du retentissement de l'addiction sur le trouble bipolaire :

Le retentissement de la dépendance à l'alcool sur le trouble bipolaire peut être lié au fait que l'alcool est un destructeur des rythmes sociaux, qu'il favoriserait la remémoration des effets positifs de l'état maniaque, ou encore qu'il favoriserait le « kindling » (Gorwood, 2008) ou l'emballement du trouble bipolaire qui évoluerait sans facteur déclenchant particulier suite à la répétition trop fréquente d'épisodes thymiques.

Modèle du kindling, selon Gorwood 2008 :



1.3) Clinique du trouble bipolaire avec comorbidité addictive

(Vieta et Colomb, 2001) (McElroy, 2001) (méta-analyse de Rakofsky, 2013)

On retrouve chez les bipolaires présentant un alcoolisme comorbide par rapport aux patients bipolaires non addictifs :

- Plus d'antécédents familiaux d'alcoolisme
- Recherche de nouveautés et de sensations
- Plus d'impulsivité et d'agressivité (Swann, 2007), entraînant des difficultés légales et professionnelles (Quanbeck, 2005 et Tohen, 2000)
- Age de début plus précoce (20ans au lieu de 26ans)
- Plus d'états mixtes, manies dysphoriques
- Cycles rapides (périodes euthymiques plus brèves)
- Episodes plus longs et plus nombreux
- Sévérité des symptômes
- Risque suicidaire plus élevé (Dalton, 2003 et Winokur, 1995)
- Observance thérapeutique moindre (Keck, 1998 et Sajatovic, 2004), parfois liée aux notions des patients sur les interactions entre alcool et médicaments (Manwani, 2007)
- Réponse thérapeutique moindre
- Plus d'hospitalisation (Cassidy et coll, 2001), plus souvent sous contrainte (Khazaal, 2008)
- Un des facteurs pronostiques majeurs du trouble bipolaire à 15ans (Hasin, 2007).

1.4) Prise en charge thérapeutique du trouble bipolaire avec comorbidité addictive (dans notre étude : avec alcoolodépendance)

-la cure de sevrage : elle constitue le premier temps de la prise en charge de l'abus et de la dépendance (HAS, 1999). Elle repose sur un accompagnement psychothérapique, sociothérapique et chimiothérapique. L'arrêt de la consommation est l'objectif à atteindre dans les cas de dépendance. Il peut se faire de façon ambulatoire. Dans le cas d'une association à un trouble bipolaire, le patient doit être hospitalisé pour favoriser, après sevrage, l'introduction d'une chimiothérapie spécifique agissant sur les deux troubles.

-Pharmacothérapie : l'association du trouble bipolaire et de la comorbidité alcoolique n'a fait que récemment l'objet de recommandations, APA en 2006. Il y a peu d'essais cliniques à ce sujet (risque de biais). On peut relever l'étude de Salloum et coll. en 2005, et une revue de la littérature de Azorin, 2010.

Le lithium : certains essais cliniques ont suggéré une faible efficacité du lithium dans cette comorbidité (Bowden, 1995). De plus, le lithium semble peu efficace dans les formes cliniques à cycles rapides et mixtes, retrouvées fréquemment chez les bipolaires addictifs (Dilsaver, 1993 et McElroy, 1992). Dans un grand essai multicentrique mené par le Veterans Affairs (Dorus, 1989), le lithium a été jugé inefficace pour diminuer la consommation d'alcool.

Les anticonvulsivants (dont le valproate de sodium) : Plusieurs auteurs ont montré l'efficacité du valproate dans le traitement des symptômes de sevrage et d'alcoolodépendance, notamment pour le craving et la dipsomanie (Brady, 2002 et Davis, 2000). Le double profil thérapeutique du valproate de sodium a conduit à tester son efficacité chez les patients bipolaires toxicodépendants. En 1995, Brady et coll. ont publié les résultats d'une étude pilote chez 9 patients bipolaires toxicodépendants observés pendant 16 semaines. Le valproate s'est montré efficace pour réduire les phases dépressives ou maniaques et réduire la consommation d'alcool. Albanese en 2000 retrouve que le valproate réduit l'état de manque chez ces patients. Salloum et Frye en 2005 et 2006 ont montré que les patients bipolaires type I du groupe divalporate de sodium (ajouté au thymorégulateur habituel) ont diminué leur forte consommation d'alcool de façon significativement plus importante ($p=0.02$) que ceux du groupe placebo (thymorégulateur habituel), avec une tendance à consommer moins de verres

par jour. D'autre part, l'association lithium/valproate montre aussi une réduction significative de la sévérité de l'alcoolodépendance (Calabrese, 2003). Une limitation thérapeutique chez les bipolaires alcoolodépendants serait l'hépatotoxicité. Cependant, Sonne et Brady en 1995 n'ont pas observé d'altération de la fonction hépatique sur 20 patients bipolaires alcooliques sous valproate.

Les antipsychotiques : l'halopéridol a montré un bénéfice thérapeutique chez les sujets alcoolodépendants mais avec de nombreux effets extrapyramidaux (Modell, 1993). L'olanzapine ne diminue pas significativement la consommation d'alcool chez les alcoolodépendants et abaisse le seuil épileptique (Guardia, 2004). Une efficacité pour le maintien du sevrage en toxiques chez les bipolaires addictifs sous aripiprazole est aussi en cours de démonstration (Brown, 2005 et Geoffroy, 2012).

D'autre part, on peut évoquer les autres médicaments plus spécifiques au traitement de l'alcoolodépendance : ils sont à utiliser avec prudence dans le cadre d'une comorbidité psychiatrique comme le trouble bipolaire, en raison du risque d'interactions et de contre-indications médicamenteuses.

Les addictiolytiques : l'acomprosate et le naltrexone.

Les nouveaux médicaments qui sont en cours d'AMM en France (prévue pour 2014), comme le baclofène (Lioréal), seraient contre-indiqués en cas d'antécédents de psychose.

-Les post-cures : durant entre 3 semaines et 3 mois, elles sont tout à fait appropriées dans le cadre d'une comorbidité psychiatrique comme le trouble bipolaire, permettant de stabiliser la maladie et de prendre le temps de faire un projet socio-professionnel pour ces patients.

-Approches psychosociales spécifiques :

Approches intensives communautaires sont adaptées aux stades motivationnels des patients et intégrant des traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et sociaux des

deux troubles (Levin et Hennessy, 2004). Elles sont adaptées aux personnes ayant un parcours chaotique, échappant au système de soin. Elles réduisent le nombre d'hospitalisations, fréquence des consommations de substances et augmentent la qualité de vie. On retrouve une abstinence prolongée chez plus de 60% des participants (Drake et coll, 2004).

Le traitement groupal intégré : il s'agit d'une approche groupale, comportementale et cognitive ciblant de manière concomitante les deux troubles (Weiss et coll, 2007). Elle a montré une efficacité sur la sévérité de l'addiction mais non sur le nombre d'épisodes thymiques. De plus, elle se montre supérieure aux approches centrées sur les substances, chez les personnes rapportant améliorer leurs humeurs sous substances.

Le programme intrahospitalier FIRESIDE : développé par une équipe irlandaise (Farren et McElroy, 2008) :

- F (« follow-up » : importance du suivi après hospitalisation)
- I (« interrelation » des diagnostics : on ne peut améliorer l'un sans traiter l'autre)
- R (« relapse prevention » : prévention de la rechute)
- E (« education » : psychoéducation)
- S (« stabilisation » des symptômes de sevrage et de l'humeur)
- I (« individualisation » du programme pour faciliter l'adhésion)
- D (« diagnostics » d'abus de substances et de troubles de l'humeur sont équivalents)
- E (« empowerment » : prise de contrôle par le patient).

Ce programme se déroule en 3 étapes : sevrage et stabilisation de l'humeur (approche médicale et pharmacologique), programme intrahospitalier orienté sur une approche cognitive et comportementale de l'addiction associée au trouble bipolaire (avec une psychoéducation, des groupes de parole avec des pairs type Alcooliques Anonymes, affirmation de soi), puis sur un groupe de soutien ambulatoire d'intensité dégressive (sur 6 mois). Il a été évalué à 6 mois, de manière ouverte et non contrôlée, auprès de 226 patients de l'hôpital St-Patrick de Dublin. Une réduction du nombre de jours et du nombre de verres de consommation d'alcool est

retrouvée, avec une diminution des marqueurs biologiques d'alcool chez ces patients. A 6 mois, 54,1% des patients bipolaires sont abstinents.

Les directives anticipées offre aussi une perspective intéressante pour appliquer le «modèle de concordance» (Scott et Tacchi, 2002), notamment pour les patients ayant subi plusieurs hospitalisations sous contrainte et gardant un souvenir traumatique du modèle médical classique (Khazaal, 2008).

-Synthèse des recommandations : APA en 2006, inspirées de l'étude de Salloum, 2005

*Réduire la consommation d'alcool à la normale ou, en cas d'échec, procéder à un sevrage alcoolique. En cas d'alcoolodépendance, il est conseillé d'obtenir une abstinence totale et définitive. En cas d'abus ou de mésusage, l'abstinence est recommandée pour l'introduction du thymorégulateur.

*Suite au sevrage, prendre en charge le patient bipolaire alcoolodépendant de façon simultanée pour l'alcoolodépendance et le trouble bipolaire. Utiliser de préférence le valproate. L'introduction du thymorégulateur doit se faire en milieu hospitalier. L'abstinence devrait se poursuivre pendant tout le temps nécessaire à l'apparition d'une efficacité thymorégulatrice et thymoprotectrice (environ 6mois).

*Faire connaître au patient les interactions des troubles en insistant sur le risque dépressif.

*Rationaliser le mythe de l'alcool comme automédication. (Brousse, 2003)

*Centrer la psychoéducation sur les deux troubles, sur la survenue des épisodes thymiques et l'usage des toxiques.

*Evaluer la non-observance mais aussi le mésusage du traitement.

2) Le cannabis

Dans l'étude d'Agrawal en 2011 sur un groupe de 471 bipolaires comparés à 1761 contrôles, la dépendance ou abus de cannabis selon les critères du DSM IV était de 29.4% des patients bipolaires. Les patients bipolaires ont donc 6.8 fois plus de risque d'avoir une addiction au cannabis par rapport à la population générale selon cette étude originale.

Le nombre de tentatives de suicide (OR=1.33 (0.85-2.1)) et d'épisodes mixtes (OR=1.44 (0.93-2.24)) est augmenté de manière significative ($p<0.05$), ainsi qu'une augmentation du handicap social et professionnel (OR=1.8 (1.13-2.91)) chez ces sujets bipolaires addictifs au cannabis

IV. LES COGNITIONS SOCIALES DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

La notion de cognition sociale renvoie à l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles et sociales régulant les relations entre les individus et permettant d'expliquer les comportements humains individuels ou en groupe (Woodruff, 1978). La recherche dans ce domaine en neuropsychologie a pris un essor considérable depuis les années 2000. Les bilans cognitifs « purs » n'expliquent pas certains troubles du comportement et anomalies du fonctionnement psychosocial chez l'ensemble des patients psychiatriques et neurologiques. D'où naît l'intérêt de développer des évaluations et des modèles plus fonctionnels et dynamiques, s'intéressant aux interactions sociales et donc à la vie des patients.

Chez certains patients, des dissociations entre troubles cognitifs purs et troubles du comportement sont parfois retrouvées.

L'exemple du célèbre Phinéas Gage en témoigne. C'est en 1868 que le Dr Harlow publia l'observation de ce patient. Gage, âgé de 25ans, était chef de chantier d'une compagnie en charge de la construction de chemins de fer en Nouvelle-Angleterre. Lors d'une tâche de minage, la charge explose et la barre de fer qu'il utilisait lui transperça la joue gauche, le crâne et l'avant du cerveau avant de retomber plus loin. Il fut soigné et survécut à ses blessures. Il avait perdu l'usage de son œil gauche mais n'avait pas de déficit moteur, son élocution, son langage et son niveau intellectuel global étaient conservés. Cependant, le Dr Harlow constata une modification importante de la personnalité de son patient dès le 32^{ème} jour après l'accident. Celui-ci était d'humeur changeante, irrévérencieux, proférant parfois de grossiers jurons (ce qu'il ne faisait pas avant l'accident), ne manifestant que peu de respect pour ses amis, supportant difficilement les contraintes ou les conseils, lorsqu'ils venaient entraver ses désirs, s'obstinant de façon persistante, formant des projets aussitôt abandonnés, se comportant comme un enfant, mais conservant des pulsions d'un homme vigoureux. Avant l'accident, Phinéas Gage était considéré comme un citoyen modèle, habile en affaires. Il fut renvoyé de sa compagnie en raison de son comportement. Puis, il eut des emplois très différents, il devint même star d'un cirque de l'époque... Il perdit rapidement son indépendance économique. Enfin, il mourut à 38ans d'une violente crise d'épilepsie (D'après

Damasio, 1994). Ce cas clinique évoque bien un tableau d'atteinte de « la sociabilité » d'un patient, alors que la plupart des fonctions supérieures semblaient conservées, selon les évaluations cliniques de l'époque. Welt en 1888 autopsia le crâne de Gage, et retrouva des lésions frontales orbitaires, dont on connaît à présent le rôle dans les circuits cérébraux des cognitions sociales.

D'autres exemples plus récents, comme celui du patient « RC » (Allain, 2001), retrouve un tableau similaire avec des bilans neuropsychologiques quasi-normaux à part des difficultés des troubles syntaxiques (« double-tâche ») et surtout des problèmes d'intégration sociale, comme des problèmes d'emploi récurrents.

Le syndrome de Williams est un autre paradigme de cette dissociation entre cognition et comportement social. En effet, ces jeunes patients, atteints d'une micro-délétion de plusieurs gènes du chromosome 7, présentent une forme d'hypersociabilité (Bello, Caprici, et Volterra, 2004) (attirance particulière envers autrui avec absence de peur sociale, empathie forte et biais de positivité d'interprétation des relations interpersonnelles) contrastant avec un retard mental moyen et une malformation cranio-faciale. Ce tableau clinique s'oppose ainsi face à la symptomatologie des patients autistes sur le plan relationnel.

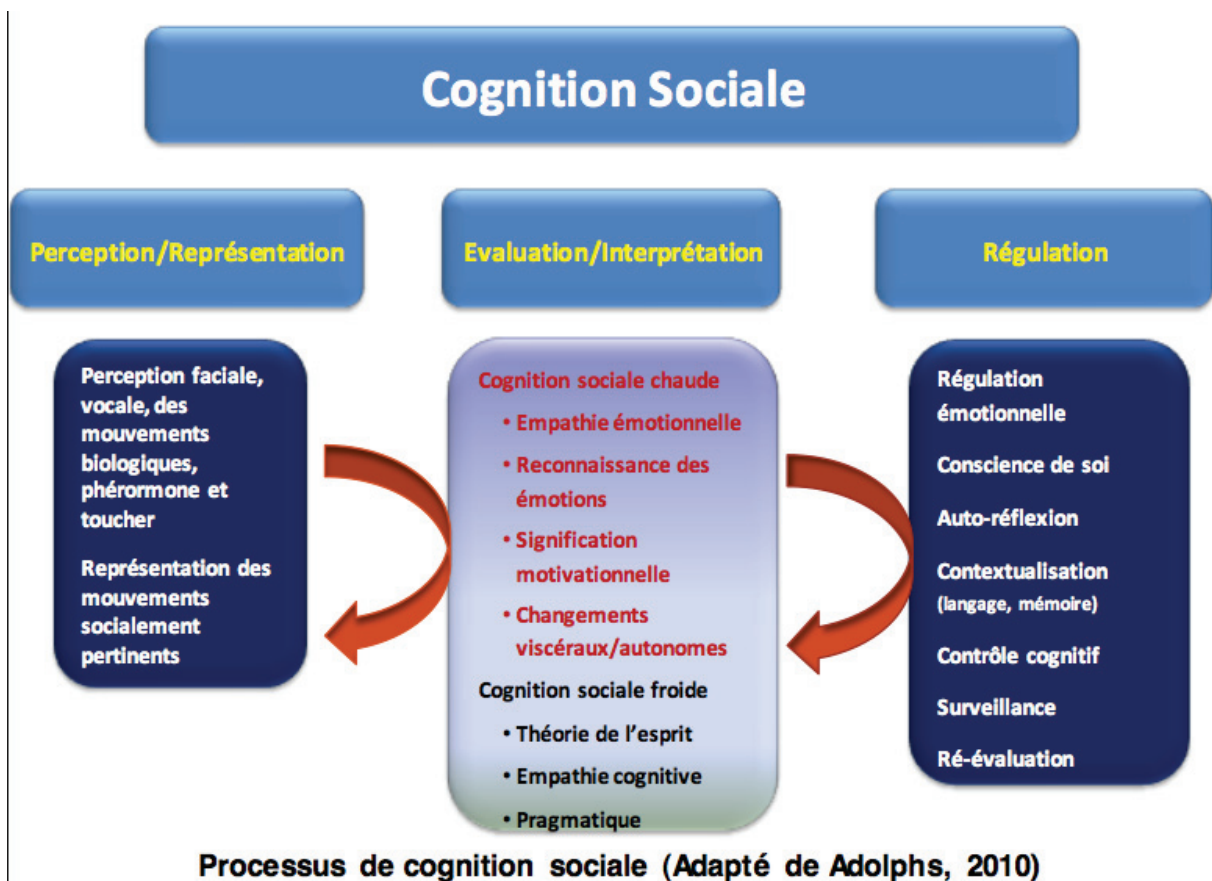
La cognition sociale couvre l'ensemble des habiletés utiles à la régulation des comportements humains. Les différentes habiletés distinguées (Allain et Le Gall, 2008) sont :

- la prise de décision
- la compréhension des émotions : faciales....
- la théorie de l'esprit
- l'empathie
- le raisonnement social

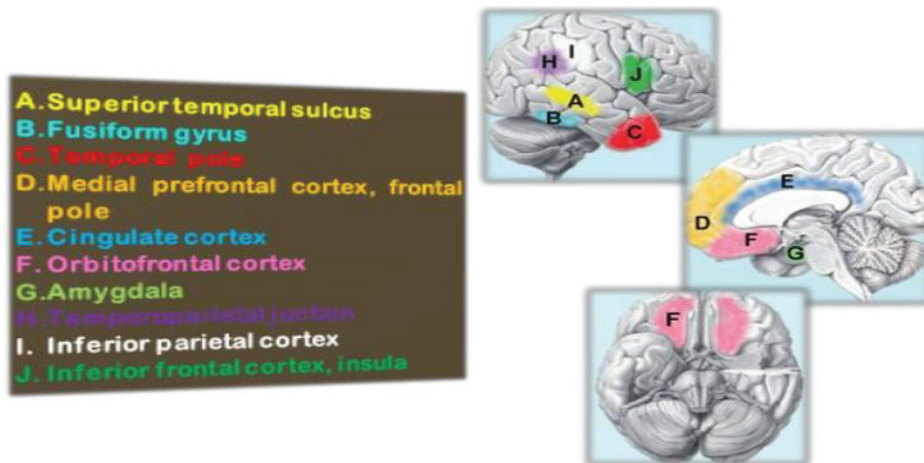
Puis, de manière plus exhaustive :

- les aptitudes pragmatiques (pour le langage...), la coopération, la tromperie, la compréhension d'humour, la manipulation...

D'après Adolphs, 2010 (repris par Allain 2013) :



De nombreuses régions anatomiques sont impliquées dans les cognitions sociales : il s'agit de circuits neuronaux, incluant le lobe frontal, mais aussi des structures régulant les émotions comme l'amygdale.



Beauchamp, M.H., & Anderson, V. (2010). Social : An integrative framework for the development of social skills. *Psychological Bulletin*, 136, 1, 39-64.

Les études sur les patients bipolaires sont récentes et n'ont pas encore une littérature assez approfondie de la pathologie concernant la cognition sociale. Cependant les études menées montrent clairement qu'il existe des déficits de la cognition sociale au sein du trouble bipolaire : trouble de la reconnaissance des états mentaux, notamment complexes, mais aussi un déficit des processus affectifs dans le fonctionnement social quotidien (Cusi, 2012, Samamé, 2012). Ces déficits ont été mis en relation avec des altérations observées au niveau des fonctions cognitives (Martino, 2011), et en particulier pour les fonctions exécutives (Lahera, 2009). Ceci est également mis en évidence avec la théorie de l'esprit, les données corroborent avec un dysfonctionnement exécutif (Bora, 2005).

La théorie de l'esprit semble déficitaire surtout lors des différentes phases thymiques du patient (maniaque ou dépressive), ce qui est également le cas chez les patients schizophrènes (Kerr, 2003). Il est important de souligner que ce dysfonctionnement persiste même lorsque les patients sont en phase de rémission. Le recouvrement du « cerveau social » n'est pas opérant et les patients présentent toujours des difficultés des capacités sociales, à moindre échelle (Inoue, 2004 et Samamé, 2012). Cette observation amène à penser que la cognition sociale repose à un niveau biologique, notamment du fait des séquelles de la dépression avec des atrophies au niveau des régions préfrontales (là, où se situeraient les zones de la théorie de l'esprit) (Inoue, 2004).

Des endophénotypes existeraient chez les apparentés sains de patients bipolaires du premier degré. En effet, des dysfonctionnements communs sur l'empathie sont retrouvés (Seidel, 2012), ainsi que des marqueurs en neuroimagerie, comme l'hyperactivation de

l'amygdale chez des cas apparentés sains de patients bipolaires. Ces endophénotypes sont en cours d'évaluation (Olvasky, 2012).

1)La prise de decision

La prise de décision correspond à choisir entre des alternatives en compétition suivant un rapport bénéfice/risque et une estimation de leurs conséquences pour soi ou son environnement social (Allain et Le Gall, 2008). Décider implique des opérations distinctes :

- une définition de l'objet
- la recherche, l'analyse et l'organisation des informations utiles au choix.

Il existe différents types de prise de décision (Bechara et al, 2005) :

- décisions comportant des ambiguïtés (liées au hasard) (technique Damasio) : analysées par « l'iowa gambling test ». Il s'agit d'un jeu où le sujet doit piocher dans des tas de cartes pour gagner de sommes d'argent imaginaires. Il existe de 2 types de tas : A+B (dits « ruineux ») où les gains sont coquets de +100\$ mais les pertes lourdes de - 1000\$, et C+D (dits « sûrs ») où les gains sont plus modérés +50\$ mais les pertes plus équilibrées aussi - 50\$. Les sujets ne connaissent pas les règles. Ils font 100 tirages. Le sujet « normal » se reporte progressivement vers les tas C+D, tandis que les sujets « pathologiques » maintiennent des choix risqués vers A+B pendant un nombre bien plus important de tirages (au moins 20). A la mesure de la conductance cutanée, les patients « normaux » développent une réaction somatique d'anticipation, tandis que les « pathologiques » restent aréactifs face à la situation de jeu stressante. Cette difficulté de prise de décision se doublerait donc de réactions émotionnelles inappropriées. Les sujets atteints auraient donc une forme d'anesthésie affective, ils seraient « myopes face à l'avenir » (Damasio, 1994).
- décisions comportant des risques (technique Brand) : le sujet mise des sommes d'argent et connaît le rapport bénéfice/risque. Le sujet fait appel à ses capacités de cognition froide (non émotionnelle).

On peut parler de représentations somatiques (conductance cutanée) associées aux émotions pour la prise de décision. Le cortex frontal ventro-médian ferait la jonction automatique entre ces situations de jeu répété et les souvenirs émotionnels, qui se traduirait physiquement par une réaction électrophysiologique d'augmentation de la conductance cutanée. Les sujets « pathologiques » à l'« Iowa gambling test » auraient donc une atteinte du cortex frontal ventro-médian, souvent retrouvée dans les pathologies psychiatriques, telles la schizophrénie ou le trouble bipolaire (Bechara, 2005).

Les études comportant des tests de prise de décision chez les bipolaires ont des résultats contradictoires : des corrélations positives sont retrouvées entre impulsivité et prise de décision chez ces patients (Chritodoulou, 2006), tandis que d'autres retrouvent des résultats non significatifs par rapport aux sujets contrôles (Rubinsztein, 2000), voire bons chez les bipolaires (Yechiam, 2008). Martino, 2008 retrouve de plus mauvais scores chez les patients ayant une histoire de suicide, mais la prise de décision pour l'ensemble du groupe de bipolaires reste préservé par rapport aux témoins.

Il est intéressant de noter que les patients bipolaires addictifs alcooliques ont aussi des résultats anormaux à des tests identiques de prise de décision tels le « Balloon Analogue Risk Task » (Homles, 2009), en raison de leurs tempéraments avec prise de risques : test qui consiste à gagner des points en gonflant des ballons au maximum sans qu'ils éclatent, les bipolaires alcooliques prennent encore plus de risque que les bipolaires simples qui ont eux aussi de plus mauvais résultats que les témoins.

A titre comparatif, il est intéressant de dire que les schizophrènes ont un problème sur les prise de décision : ils sautent trop vite aux conclusions (Fine, 2007).

2) Compréhension des émotions

La compréhension des émotions permet de préciser les états affectifs de nos interlocuteurs. Une mauvaise interprétation des émotions de ses semblables peut donc engendrer des comportements inadaptés. Les émotions véhiculées par autrui sont traduites par plusieurs modalités (prosodie, visages...) et présentent une importance capitale dans la

compréhension des messages sociaux transmis qui déterminent l'insertion dans le monde social, et les interactions sociales. Les informations transmises par un visage (modalité de reconnaissance émotionnelle faciale) semblent être d'une manière générale plus directrice de l'émotion et se basent sur plusieurs aspects allant de l'identité, genre et origine ethnique aux dynamiques des visages (expression faciale, direction du regard et mouvements des lèvres). La reconnaissance des visages met en jeu de nombreuses structures corticales et sous-corticales de façon précoce et parfois soutenue dans le temps.

Il semblerait également que la compréhension des émotions d'autrui utilise des ressources propres à l'individu comme l'activation de muscles moteurs sous-tendant l'émotion perçue. On parle de simulations incarnées, issue de la théorie modale de la cognition de Barsalou qui postule que l'incarnation renvoie à la répétition partielle des états corporels d'origine permettant des feed-back périphériques et de la simulation partielle des aires sensori-motrices pertinentes nécessaire à la compréhension des émotions d'autrui (Allain, 2012).

Les circuits cérébraux impliqués dans la compréhension des émotions contiennent l'amygdale, le cortex frontal et le thalamus. (Adolphs, 2002).

Les différentes tâches permettant d'explorer la reconnaissance des émotions faciales sont (Eckman, 1971) :

- soit par « labelling » : il suffit de nommer les émotions correspondant à chaque photo d'une série de visage, type colère, surprise, peur, dégoût, joie et émotion neutre.
- soit par « matching » : il faut associer une photo d'émotion de visage particulière à une autre photo ayant la même émotion dans un pool de photographies de visages d'expressions différentes.

D'autre part, il existe aussi des tâches plus complètes, de reconnaissance des émotions en situation dynamique, qui permettent de vérifier la réalité d'un déficit de cognition sociale. En effet, certains patients ne présentent plus d'atteinte en stimulation réelle (par exemple, test TASIT de McDonald, 2006 « the awareness of social inference test » (traduit

par François et Allain « french emotion evaluation test » en 2010)), tandis que d'autres plus symptomatiques, ont des résultats aggravés par cette stimulation complète.

Les études réalisées sur les troubles bipolaires montrent certains déficits de reconnaissance émotionnelle (Bozikas, 2006, Kohler, 2011 et Mercer, 2013), sans pour autant présenter des troubles de la perception, notamment ceux concernant des émotions spécifiques. La peur, et dans une moindre mesure le dégoût, sont les émotions types qui montrent un déficit de reconnaissance chez des patients atteints de trouble bipolaire type I ou type II euthymiques (Martino, 2011). L'absence de réponse de reconnaissance lors de la présentation de l'émotion « peur » n'est pas systématique. Cependant il semblerait que le temps de réponse est plus long à la reconnaissance et en moyenne sa reconnaissance est faible (Malhi, 2007). D'autres études indiquent une différence significative de reconnaissance émotionnelle des troubles bipolaires face à un groupe contrôle. Les résultats montrent une moins bonne reconnaissance des patients bipolaires pour les émotions telles que la « peur » (déjà vu précédemment), le « dégoût » et la « colère » qui serait moins bien perçue (Borg, 2009) par les troubles bipolaires, notamment en phase maniaque (Soeiro-de-Souza, 2012). D'autre part, les sujets bipolaires euthymiques cœteraient aussi plus positivement les images de valence neutre que les témoins (Giakoumaki, 2010).

Une étude de Wicker en 2003 a montré l'implication de l'insula dans le traitement du « dégoût » qu'il soit perçue ou ressentie. Cependant ces déficits de reconnaissance peuvent être attribuables à des dysfonctionnements multiples au niveau ventral limbique incluant l'amygdale, mais aussi l'insula, le striatum, le cortex cingulaire, le cortex ventrolatéral préfrontal et le cortex orbitofrontal (Wessa, 2009). En neuro-imagerie, des hypoactivations de ces zones de cognition sociale, dites « neurones miroirs » ont aussi été repérées chez les bipolaires, par certains auteurs.

Les patients alcooliques semblent présenter aussi des atteintes de la compréhension des émotions faciales. Ils ont tendance à surestimer tous les types d'émotions, et en plus avec un problème d'interprétation des émotions des visages (Philippot, 1999), sauf pour la peur.

En particulier, ils interprètent l'émotion dégoût comme de la colère, ce qui augmente donc le risque de violence interpersonnelle et conjugale, d'autant plus qu'il y a un trouble psychiatrique sous-jacent (Clements, 2010). Cette déficience de cognition sociale disparaîtrait après deux mois de sevrage.

Les patients schizophrènes auraient des résultats plus mauvais que les patients bipolaires, avec un trouble de la reconnaissance plus marqué face au dégoût et à la peur, avec une surinterprétation de l'émotion neutre, mais étrangement par rapport aux bipolaires, ils ne présenteraient pas d'atteinte au niveau de la colère (Granato, 2009).

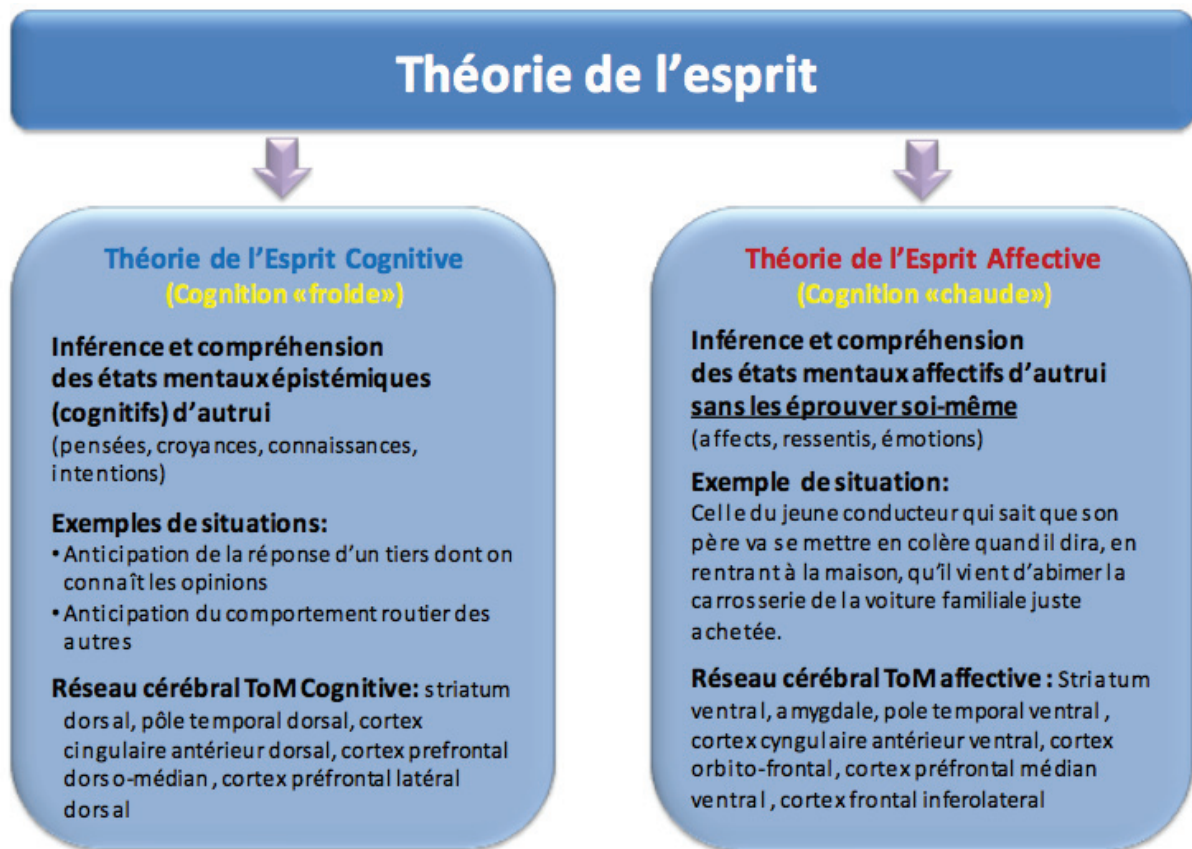
3)Théorie de l'esprit (TDE)

La théorie de l'esprit est la capacité à comprendre les contenus mentaux d'autrui : comme les intentions, les croyances, les désirs..... Cette habileté sociale permet donc de prédire les comportements d'autrui, contribuant aussi à la régulation des interactions sociales (Premack et Woodruff, 1978).

Selon Coricelli en 2005 et Abu-Akel en 2011, on peut distinguer différents types de théorie de l'esprit :

- TDE cognitive dite « froide » (« je pense ») (Shamay-Tsoory, 2007) : par exemple ; un jeune homme conduit sa voiture et met son clignotant de gauche, on imagine que le sujet va tourner à gauche.
- TDE affective dite « chaude » (« je comprends ») (Hynes, 2006) : par exemple ; le jeune vient de casser la voiture de son père, il ressent la réaction de colère de son père.

D'après Adolphs 2010, (repris par Allain 2013) :



Les régions cérébrales gérant ces fonctions semblent se situer plutôt dans l'hémisphère droit :

- pour la TDE cognitive : dans le cortex frontal dorso-latéral
- pour la TDE affective : dans le cortex frontal ventro-médian

Certains auteurs (Duval, 2011), classe aussi la théorie de l'esprit suivant un ordre de compréhension :

- Cognition de 1^{er} ordre : par ex ; un homme pense que sa collègue de bureau pense à ses vacances.
- Cognition de 2^{ème} ordre : par ex ; cet homme pense que sa collègue pense aux vacances d'un autre collègue voisin.

Il existe trois grandes catégories de tâches pour tester la théorie de l'esprit (Stone, 2003) :

- La tâche d'attribution des états mentaux cognitifs (Baron-cohen, 1985):

Elle concerne les pensées, les croyances et les connaissances d'autrui. Le paradigme des fausses croyances (exemple de la tâche de Desgranges, 2012) : par exemple ; dans une bande dessinée, une fille parle à un homme derrière un mur assez haut. Le but de cet exercice est de reconnaître sur des images le bon personnage situé dans la rue. Il y a deux images, un immense homme et un de taille normale. L'objectif est de dire quel est l'homme qui a le plus probablement parlé à la jeune fille. Le sujet « normal » désignerait l'homme de taille normale comme étant la réponse la plus probable.

- La tâche d'attribution des états mentaux affectifs : (Baron-Cohen, 2001)

L'exercice consiste à analyser des photographies ou vidéos de la région des yeux et d'identifier les émotions correspondantes. Ce test est confronté à un effet d'âge assez significatif, les personnes âgées ayant de moins bonnes performances. Le niveau éducatif des sujets peut également interférer.

- La tâche d'attribution d'intention : (Brunet, 2000) (Sarfati, 1997)

Il s'agit d'inférer l'intention ou le comportement à venir d'un personnage dans une histoire courte présentée en trois images.

Il faut aussi contrôler la tâche car il peut exister des troubles de la séquenciation (compréhension) des histoires selon les sujets.

- Les tâches mixtes :

On peut utiliser aussi le test du « Faux-pas social » (Stone, 1998) qui exploite la notion de maladresse sociale : tel un discours déplacé dans une conversation (TDE cognitive) ou blessant (TDE affective). Encore une fois, ces tests sont limités par le niveau de compréhension du sujet.

La tâche de Stuss et al., 2001 est à la fois une tâche de perspective visuelle et une tâche de tromperie. Par exemple, un sujet doit trouver où se trouve une boule sous trois gobelets qu'un examinateur manipule, on tire un rideau entre le sujet et l'examineur, et deux assistants se mettent de chaque côté de l'examineur, l'un a des lunettes noires (censé ne rien voir) et l'autre a des lunettes transparentes (voit la scène), alors on demande au sujet testé de demander des informations sur la position de la boule. Le sujet « normal » devrait s'adresser à la personne aux lunettes transparentes. Un patient ayant un trouble de cognition sociale ne ferait pas toujours la différence entre les renseignements des deux assistants.

Pour les patients bipolaires, plusieurs études retrouvent des atteintes de la théorie de l'esprit à différents niveaux. Aux tâches d'attribution d'états mentaux cognitifs, telles les fausses croyances de 1^{er} et 2^{eme} ordre, les bipolaires ont des capacités diminuées par rapport aux témoins en général selon Wolf, 2010 et Inoue, 2004. Kerr, 2003 retrouve une altération de la TDE chez les patients en phase maniaque et dépressive. Olley, 2005 montre seulement une atteinte aux tests verbaux, avec une lenteur de passation des tests par rapport aux sujets contrôles.

Aux tâches plus complexes d'attribution d'intention en période euthymique chez des bipolaires, Shamay-tsoory, 2009 trouve une altération de performance au « Faux-pas test ». Montag, 2010 retrouve une atteinte de la TDE cognitive et non pas affective. Martino en 2011 confirme ces résultats sur une population de 81 bipolaires de type I et II. Cusi, 2012 montre une altération de la reconnaissance des états mentaux (dits jugements sociaux complexes) de type : sympathie, intimité et compétition avec un retentissement sur le fonctionnement social. Lahera en 2012 a montré que les patients bipolaires en phase symptomatique avaient des scores significativement plus élevés lors de la tâche Ambiguous

Intention Hostility Questionnaire (AIHQ) (Combs, 2007) que les participants sains, avec un biais de colère et d'intentionnalité. Des liens ont été trouvés entre le fonctionnement global et les biais d'intentionnalité, de colère et d'agressivité. L'étude a révélé l'importance des biais cognitivo-sociaux dans les troubles bipolaires pouvant influencer le fonctionnement social et les interactions avec autrui.

De plus, on observe également des déficits en phase symptomatique, dans la tâche de Faux pas : la 2^{ème} croyance apparaît comme mauvaise comparée aux participants sains pour des patients bipolaires euthymiques (Lahera, 2012). Il n'y aurait pas de lien significatif entre un déficit de la théorie de l'esprit et un risque de développer un épisode psychotique chez les bipolaires, toujours selon Lahera, 2007.

Les patients alcooliques récemment sevrés ont une moins bonne compréhension des histoires du « Faux-pas test » par rapport aux témoins sains (Thoma, 2013). De plus Mitchell, 2011 retrouve des troubles de la théorie de l'esprit chez les patients alcoolodépendants sévères, pendant les phases d'intoxication aiguë. D'autre part, dans les phases d'alcoolisations, les patients auraient des troubles de l'attribution sociale, avec des biais d'hostilité, engendrant des réactions de colère et entraînant des violences interpersonnelles et notamment conjugale (métaanalyse de Norlander et Eckhard, 2005).

Les patients schizophrènes, face aux épreuves de fausses croyances ont une confiance augmentée dans les faux-souvenirs (Moritz et Woodward, 2006), ainsi que des biais de preuves contradictoires (Colbert, 2010) et d'attribution comme chez les bipolaires mais exacerbée : augmentation de blâme et biais de positivité sur soi-même (Randall et corcoran, 2003) (Bora, 2009).

Pour les schizophrénies à début précoce des premiers travaux mettent aussi en évidence des biais d'hostilité et plus de blâme dans les situations accidentelles, associés à une augmentation de l'anxiété et une diminution de l'estime de soi (Le Gall, Iakimova et Askenasy, 2013).

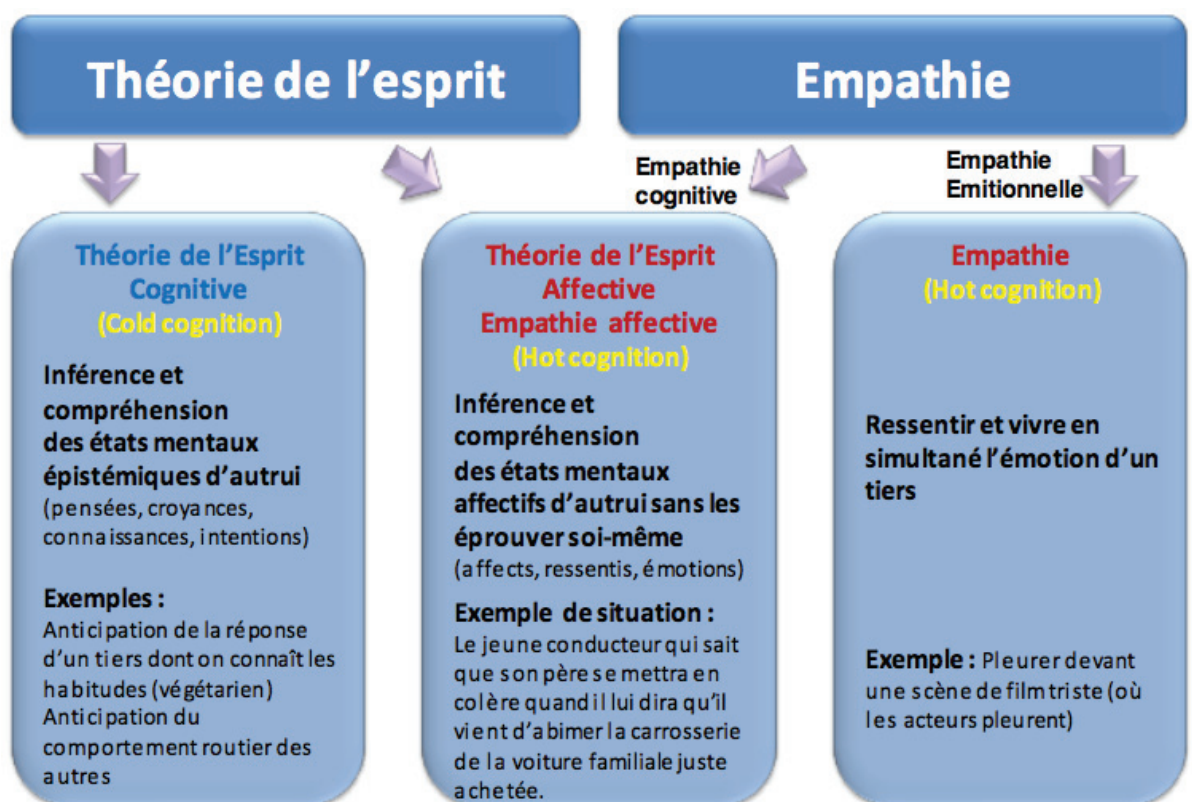
4) L'empathie

L'empathie est le partage des émotions des autres et, en conséquence, l'adoption d'un comportement altruiste (Hein et Singer, 2008).

La THEORIE DE L'ESPRIT est la compréhension des émotions des autres individus, tandis que l'EMPATHIE est le ressenti ou le partage des émotions que vivent les autres.

Cependant, la théorie de l'esprit et l'empathie se recoupent selon Decety et Lamm, 2006. On distingue l'empathie cognitive, se rapprochant de la théorie de l'esprit affective, et l'empathie émotionnelle « ressentir et vivre en simultané les émotions d'un tiers » (Par exemple ; pleurer devant un film).

D'après Adolphs 2010, (repris par la conférence d'Allain sur les cognitions sociales en juin 2013) :



Les différents tests pour appréhender l'empathie sont : soit des mesures physiologiques comme la réactivité émotionnelle mesurée par conductance cutanée, soit des questionnaires tels « l'Interpersonal reactivity index » (IRI) : cotant la détresse personnelle, la prise de perspective, l'échelle d'imagination et la préoccupation empathique (Davis, 1983), ou encore « le Quotient empathy » (Baron-Cohen, 2004).

Les patients bipolaires euthymiques ont un déficit d'empathie cognitive et, à l'opposé, un excès d'empathie affective, peut être lié à l'essence même du trouble de l'humeur (Shamay-tsoory, 2009). Cusi, 2011 retrouve des résultats similaires avec diminution de l'empathie cognitive, notamment avec atteinte de la prise de perspective selon le « interpersonal reactivity index » (IRI), qui serait corrélée avec une atteinte du fonctionnement psychosocial.

Les sujets alcoololo-dépendants sevrés récemment auraient aussi une diminution de l'empathie (Thoma, 2013). Les alcoolisations aiguës chez ces patients addictifs chroniques s'accompagneraient aussi d'une baisse d'empathie selon l'index « IRI », et il y aurait aussi un lien significatif comme pour les autres cognitions sociales, ente diminution de l'empathie et violence interpersonnelle (Clements, 2007). De plus, ce manque d'empathie avec l'alcool s'associerait aussi avec une augmentation de la colère et de l'hostilité des sujets (Holzworth-munroe, 1998).

5)Le raisonnement social

Le raisonnement social est la manière d'évaluer les relations interpersonnelles et les conventions morales dans notre société.

Les tests d'évaluation passent par des dilemmes moraux (Hauser, 2007) (Greene, 2009). Par exemple ; on peut demander au sujet de dévier ou non le trajet imaginaire d'un train entre deux voies, ce dernier ayant un levier de commande imaginaire pour orienter le train. Sur la première voie il n'y a qu'un ouvrier, sur la deuxième voie il y a cinq ouvriers, le train se dirige précisément sur cette dernière sur le dessin. Le sujet « normal » est censé dévié

le train vers la première voie pour éviter le plus grand nombre de morts. Pour le sujet « pathologique » les choix ne sont pas aussi évidents.

Pour évaluer globalement les cognitions sociales, il manque d'outils standardisés, certains auteurs ont proposé des batteries de tests :

Batterie de cognition sociale proposée par le service de neurologie de Reims (Ehrlé et al, 2011) :

➤ Axe émotionnel :

- Reconnaissance des émotions faciales primaires (Ekman et Friesen)
- Reconnaissance des émotions faciales primaires (version Morphée)
- Reconnaissance des émotions musicales
- Langage des yeux (Baron-Cohen)

Contrôle des tests (pour éviter des biais) : *Identification de genre, discrimination des émotions, jugement d'intensité émotionnelle.*

➤ Axe sociocognitif :

- Epreuves de théorie de l'esprit (1^{er} ordre, 2^{ème} ordre, faux-pas)
Contrôles : *tâche d'inférence physique*
- Tâche de situations sociales (adaptée de Blair et Cipolotti, 2000)
- Tâche de jugements moraux et conventionnels (adaptée de Blair et Cipolotti, 2000)
- Tâche d'humour (dessins de Serre)
- Tâche de compréhension du langage abstrait (proverbes peu connus)

Batterie de Dubois : Social cognition and emotionnal cognition :

- Emotions faciales : test d'« Eckman »
- Théorie de l'esprit : test du « faux-pas »
- Régulation émotionnelle
- Contrôle comportemental : test des « deux carrés »
- Apathie

V.CAS CLINIQUES

Cas clinique n°1 : « M. H »

1) Présentation clinique

-motif d'hospitalisation : jeune homme de 28ans, hospitalisé pour état hypomaniaque au CHS de Nice, via un Centre Médico-Psychologique.

-Antécédents :

Révélation du trouble bipolaire lors d'un accès maniaque inaugural, suite à un traumatisme psychique à l'âge de 18ans : agression de sa mère par un ex-concubin, il s'interpose et prend une balle de revolver dans la joue.

Première hospitalisation en HDT à 18ans (2003), d'après les observations cliniques notées à son entrée, il présente :

- une agitation psychomotrice
- une fuite des idées avec logorrhée, tachypsychie et des coqs à l'âne
- un humour noir, il est sarcastique « piquant »
- il est irritable, assez intolérant à la frustration, et il peut se montrer agressif et violent (peut-être persécuté ?)
- cette excitation maniaque s'accompagne d'idées mégalomaniaques de toute puissance
- il a une insomnie quasi-totale sans fatigue
- enfin, il semble présenter une hypersexualité avec augmentation de la libido, il est très adhésif et familier envers les femmes.

Il est traité par Risperdal 8mg, Loxapac 300 gouttes, et Tranxène 30mg. Il parle d'une amnésie post-critique après son hospitalisation. (excès de neuroleptiques sédatifs ?)

Plusieurs hospitalisations ont suivies entre 2003 et 2012, toujours pour des états maniaques ou hypomaniaques : 10 hospitalisations au CHS (dont 6 en HDT et une HO pour trouble de l'ordre public suite à une fausse alerte à la bombe).

Pas de comorbidités psychiatriques retrouvées.

On ne retrouve pas de tentative de suicide « je relativise mon état, y a toujours pire que moi ! » disait-il à ce sujet.

Antécédents familiaux : la mère aurait un trouble de personnalité (type état limite) ou un trouble de l'humeur mal défini et non traité.

Pas d'antécédents médicaux-chirurgicaux : à part une plaie par balle du maxillaire inférieur droit, sans séquelle majeure.

Prise de toxiques : depuis l'âge de 18ans jusqu'à 25ans « je me suis défoncé, j'ai fumé tout ce qu'on pouvait fumer comme chichon », 10 joints de cannabis par jour en moyenne. Consommation d'alcool fort (type whisky, rhum...) de manière régulière, festive et exacerbée pendant les accès maniaques.

-Biographie :

Célibataire, vit seul. « En euthymie, je n'arrive pas à draguer, je suis timide. » Parents divorcés depuis 15ans : rapports tendus avec sa mère +/- de nouveau en concubinage. Il n'a de vrais contacts familiaux seulement avec sa sœur aînée.

Travaille dans la restauration en tant que serveur (12h/ jour « bon taf » selon lui). A passé un bas S, échec en première année de médecine concomitant au début de la maladie bipolaire.

Il pratique de nombreuses activités sportives et il a de nombreux amis.

Pas de mesure de protection juridique.

-Histoire de la maladie : observation clinique lors de la dernière hospitalisation en mai 2012 :

Hospitalisé en HL suite à une consultation au CMP, le patient arrive sur le CHS en état hypomaniaque suite à une prise d'alcool excessive pour fêter son anniversaire il y a quelques jours. A son arrivée dans le service, il présente :

-une familiarité, il est adhésif avec les membres féminins de l'équipe

-logorrhéique avec des jeux de mots, provocateur, sarcastique et ironique « Alors docteur, moi aussi j'étais sur les bancs de la fac, on vous a jamais appris les traitements en médecine ! Vous avez aucune expérience ça se voit !..... Ecoutez-moi ! »

-une agitation psychomotrice importante

-une insomnie transitoire avec difficulté d'endormissement.

Le patient ne souhaite rester que 5 jours au CHS « c'est un contrat avec Dr (...), sinon je deviens dépressif ! ». Après une permission accompagnée d'un ami soutenant (et de surcroît son patron), le patient ne revient pas au CHS.

Ce dernier retourne voir le Dr (...), quelques jours après, au RDV prévu : avec une humeur bien plus stable, ainsi qu'un comportement adapté. Son traitement de sortie est : DEPAKOTE 500mg 2/j et RISPERDAL Consta 50mg tous les 15jours.

2) Discussion nosographique

Il s'agit d'un état hypomaniaque dans le cadre d'un trouble bipolaire de type I typique, selon les critères du DSM-IV. Le patient a débuté son trouble de l'humeur par un premier accès maniaque suite à un stress environnemental (coups et blessures par arme à feu) sur une vulnérabilité génétique (peut être antécédent familial maternel aussi). Le trouble bipolaire est à polarité maniaque dominante. D'autre part, le patient avait présenté auparavant des phases maniaques avec des épisodes psychotiques (idées délirantes mégalomaniaques) congruents à l'humeur.

On note aussi une comorbidité addictive au trouble bipolaire : alcool et cannabis, sans doute utilisé à visée psychoactive lors des phases maniaques, et aussi à visée anxiolytique et amnésiante chez ce patient au parcours de vie difficile avec un isolement familial et un manque affectif important.

Toutefois, il est possible aussi d'évoquer le diagnostic d'état stress post-traumatique, suite à l'agression violente qu'il a subie à l'âge de 18ans. Cependant, le patient ne présente pas de syndrome de répétition, ne de trouble anxieux avec hypervigilance, classiquement retrouvés dans cette pathologie.

3) Discussion thérapeutique

MOLECULE	Point + du traitement	Point – du traitement
RISPERDAL (rispéridone) antipsychotique atypique	Antimaniaque, forme retard favorise l'observance chez le jeune	Pas d'action thymorégulatrice validée en France
DEPAKOTE (divalproate de sodium) thymorégulateur, antiépileptique	Action potentialisatrice thymorégulatrice, 1 ^{er} choix pour la comorbidité addictive (APA, 2006)	Bithérapie non recommandée en 1 ^{ère} intention. Choix du lithium préférable chez ce patient bipolaire typique ? (de plus, le patient est bien observant)

4) Réflexion sur les cognitions sociales :

-Au niveau de la théorie de l'esprit (TDE) : en phase maniaque : trouble de la TDE et de l'empathie cognitive et surtout affective, avec une forme d'hypersyntonie, il a des problèmes relationnels avec les femmes en raison d'une familiarité et d'une promiscuité trop importante (on peut parler de déficit d'intimité (Cusi, 2012)).

-De plus, la prise d'alcool excessive, pourrait engendrer des troubles de la reconnaissance des émotions, notamment faciales, avec une surinterprétation de la colère et donc un biais d'hostilité (Clements, 2012).

-Inversement, en phase euthymique, le sujet est charmant, poli, à l'opposé de ses phases maniaques....on ne le reconnaît pas.... Il se décrit même timide avec les filles en temps normal « je n'arrive pas à les aborder » (problème de confiance en lui ? honte ? autostigmatisation ?).

Nous avons réalisé les tests pour notre étude, lors d'une consultation de contrôle, 6mois après l'épisode hypomaniaque de mai 2012, donc dans un intervalle libre du trouble bipolaire :

*test de reconnaissance des émotions faciales : normal, sauf pour l'émotion dégoût où il n'y a que 50% de bonnes réponses.

*échelle d'attribution d'intention AIHQ (Coombs, 2007) : on retrouve une hypo-réactivité dans les situations intentionnelles, comme retrouvée de manière globale chez les bipolaires lors des résultats notre étude. Peut-être en lien avec sa timidité, notamment avec les femmes. (score de l'AIHQ en situation intentionnelle au niveau du biais d'hostilité = 1.50 contre 2.38 pour la moyenne des témoins, au niveau blâme= 1.20 et du score agression=1.40 pour ce même type de situation, sensiblement différents des témoins 3.32 et 2.51.)

*l'échelle de qualité de vie GAF (évaluation globale de fonctionnement) trouve un score à 90, donc très bon fonctionnement psycho-social durant la période intercritique, ce qui semble très discordant avec son état invalidant des phases maniaques (HDT...) !

*Insight excellent = 12/12 à l'échelle MDIS (mood disorder rating scale) avec une bonne observance thérapeutique et une bonne connaissance de sa maladie, notamment des signes prodromiques : il avait, en mai 2012, accepté d'être hospitalisé. Puis, a continué un suivi régulier, malgré sa sortie « prématurée de l'hôpital », qu'on pourrait considérer comme une forme d'« auto-gestion » de la maladie.

Cas clinique n°2 : « Mlle P »

1) Présentation clinique

-Motif d'hospitalisation : Femme de 35ans hospitalisée pour rechute dépressive avec idées suicidaires.

-Antécédents :

Début des oscillations de l'humeur dès l'âge de 15ans selon la patiente, mais diagnostiquée bipolaire seulement en 2007 (délai diagnostique de presque 15ans....). La patiente a été hospitalisée neuf fois : première hospitalisation en 2007 au CH d'Antibes en HDT, traitée par SEROPRAM 20mg et ZYPREXA 10mg. Puis, on compte sept hospitalisations dans la région Parisienne, avec essai de nombreux traitements régulateurs de l'humeur : ABILIFY, RISPERDAL, DEPAKOTE, TERALITHE et aussi des antidépresseurs et des benzodiazépines : EFFEXOR, PROZAC, VALIUM, TRANXENE.... Ces médicaments ont souvent été mal acceptés par la patiente, avec des problèmes d'observance et d'automédication. Enfin, la dernière hospitalisation remonte à novembre 2012, en clinique privée sur Nice.

Cette jeune femme décrit, parallèlement à ses troubles thymiques, une poly-addiction à l'alcool et aux drogues comme le cannabis, plutôt à but anxiolytique selon elle « je bois jusqu'à 2 bouteilles par jour de rosé parfois, pour oublier ». Consommation s'intégrant sans doute dans des phases anxio-dépressives. Inversement, elle semble consommer des drogues « dures » (la cocaïne, le LSD, les amphétamines, le GHB...) dans un contexte festif « J'ai tout essayé depuis l'âge de 17ans, je n'avais pas de limite, vous savez c'est le monde de la nuit ». Un autre mode de consommation de toxiques psychoactives qui peut accompagner des phases d'élévation de l'humeur.

Elle décompte de nombreuses tentatives de suicide, au moins dix selon elle, par différents moyens : intoxication médicamenteuse volontaire ou phlébotomies. On note une TS grave avec arrêt cardiaque et réanimation en urgence, en janvier 2012.

La patiente décrit de gros troubles anxieux, de type attaques de panique avec tremblements des extrémités et sentiment de déréalisation, depuis des « maltraitances avec sévices sexuelles » selon ses dires, lors de son adolescence de 11 à 16ans « depuis j'ai peur des hommes ». Elle évoque une répétition de cette maltraitance par certains de ses copains et amants, plus tard, notamment en 2009.

Des antécédents d'épisodes psychotiques sont discutables, ils semblaient congruents à l'humeur d'après les observations cliniques, notamment lors des phases dépressives avec des épisodes dissociatifs, voire hallucinatoires, avec anxiété réactionnelle majeure « je vois des hommes par la fenêtre quand je suis mal » (peut être lié à son passé de maltraitance).

Comme antécédent médical, on note un diabète de type II débutant, probablement favorisé par les antipsychotiques ou les troubles du comportement alimentaires (phases boulimiques importantes).

En antécédent familial, on retrouve des dépressions récurrentes chez sa mère.

-Biographie :

La patiente est célibataire : elle décrit de nombreuses histoires sentimentales fugaces et souvent cahotiques. Elle a une fille de 15ans, elle est séparée du père. Cette enfant a été placée en famille d'accueil dès son plus jeune âge.

Elle vit entre Paris et la Côte d'Azur, sa mère étant à Cannes.

Actuellement au chômage, intermittente du spectacle. Elle a commencé en tant que danseuse dans les boîtes de nuit, puis elle se fait connaître dans une émission de télé-réalité dans les années 2000 « j'ai été une star du petit écran éphémère », puis elle participe à plusieurs émissions de télévision pendant quelques années, et écrit même une autobiographie. La patiente semble sacraliser cette période de sa vie « c'était l'époque de la fête et des excès », dit-elle avec nostalgie... A partir de 2007, début des hospitalisations et aggravation de son trouble de l'humeur, la patiente se replie sur elle-même, elle se retrouve dans un isolement socio-affectif important et en décalage par rapport à sa vie antérieure « si on me proposait une émission de télé-réalité, je signerais tout de suite ».

Elle a peu de loisirs, si ce n'est un attachement important pour les animaux (elle a quatre chiens).

Pas de mesure de protection juridique.

-Histoire de la maladie :

La patiente est hospitalisée en clinique sur Nice, le 22/11/2012, suite à une nouvelle rechute dépressive avec idéations suicidaires envahissantes et consommation d'alcool massive (2 bouteilles de vin / j).

A l'examen clinique, Mlle P. présente :

- une humeur effondrée
- un apragmatisme conséquent « rien, aucun élan vital », une aboulie et anhédonie totale
- elle évoque une grande tension anxieuse « je pense tout le temps à la mort »
- un ralentissement psychomoteur avec clinophilie et claustromanie viennent compléter ce tableau clinique « je ne sors pas de la chambre, je suis dans le noir tout le temps »
- on décrit aussi une hyperphagie avec prise de poids (8kg en 1 mois), un mauvais sommeil avec insomnie matinale et des ruminations anxieuses.

L'évolution au cours de l'hospitalisation : mise à distance des idées suicidaires au bout de 2 mois d'hospitalisation (échelle de Risque suicidaire de Ducher (RSD)=0). Bonne thymie aux échelles d'hétéro-évaluation de dépression d'Hamilton (HDRS)= 7, cependant discordante avec l'autoévaluation de dépression de Beck= 16 (dépression moyenne). On note un retour de l'élan vital et une projection dans l'avenir avec des projets sur Paris. Mais, elle reste tout de même ambivalente au sujet de sa sortie.

La sortie définitive est effectuée le 6/02/13 avec pour traitement : ABILIFY 15mg 2/j, SEROPRAM 20mg 2/j, ATHYMIL 30mg 1/j, XANAX 0.5mg 3/j et un IMOVANE 7.5mg si insomnie. La patiente finira son cycle de séances de psychoéducation de la clinique après sa sortie. Elle sera suivie sur Paris à son retour.

2) Discussion nosographique

La patiente semble présenter un trouble bipolaire de type I avec des phases d'excitation maniaque et des phases d'effondrement thymique, avec des épisodes dépressifs majeurs, comme le dernier épisode, selon le DSM-IV.

Vu la sévérité de la dépression et les éléments délirants avec ralentissement psychomoteur majeur, le diagnostic plus complet de dépression à tonalité mélancolique est aussi envisageable.

Cette dernière a présenté des épisodes psychotiques avec hallucinations visuelles ou illusions, qui seraient congruents aux phases dépressives, et qui pourraient évoquer aussi le diagnostic de trouble schizo-affectif.

De plus, Mlle P. manifeste une grande labilité émotionnelle avec vécu abandonnique important, avec des TS répétées et des relations sentimentales un jour adulées puis un autre jour haïes, qui rappellerait le diagnostic de trouble de personnalité type état limite.

L'état de stress post-traumatique (suite aux violences conjugales) avec syndrome de répétition (reviviscence de scènes en regardant les fenêtres?) est aussi compatible avec la symptomatologie.

Des comorbidités addictives fortes viennent s'ajouter au trouble thymique, ces « excès par accès » ont pu déstabiliser le trouble bipolaire, et aussi masquer les symptômes notamment au début de la maladie.

Un trouble anxieux de type trouble panique est aussi comorbide du trouble de l'humeur.

On note aussi un trouble du comportement alimentaire de type anorexie-boulimie, avec notamment des dépressions atypiques avec hyperphagie.

Enfin, on peut proposer un modèle étiopathogénique du trouble de l'humeur de la patiente, avec un stress environnemental lié à la maltraitance durant sa jeunesse et une vulnérabilité génétique innée, devant l'antécédent de trouble dépressif récurrent chez sa mère.

3) Discussion thérapeutique

La patiente n'a consulté que tardivement un psychiatre et « son automédication par des toxiques » a sans doute masqué les symptômes de la bipolarité.

Elle a de nombreuses thérapeutiques, plus ou moins bien suivies, et un suivi médical difficile en raison de sa vie instable entre Nice et Paris. Nous discuterons du dernier traitement instauré en clinique en 2013 :

MOLECULE	Points + du traitement	Points – du traitement
ABILIFY (aripirazole) : Antipsychotique atypique	Trouble bipolaire avec symptômes psychotiques, moins de prise de poids (patiente boulimique), efficace sur les addictions (Brown, 2005).	Traitement non recommandé pour le trouble bipolaire à polarité dépressive dominante (APA). Diabète débutant.
SEROPRAM (citalopram) : antidépresseurs ISRS et ATHYMIL (miansérine) : autre antidépresseur	Etat dépressif majeur sévère à tonalité presque mélancolique. ISRS indiqué en première intention dans la dépression et le trouble anxieux. Effet sédatif de la miansérine, agissant aussi sur les angoisses et le trouble du sommeil.	Bithérapie non conseillée en première intention (mais essai de nombreux antidépresseurs). Risque de passage à l'acte suicidaire, à surveiller.

XANAX (alprazolam) : Benzodiazépine	Anxiolyse chez cette patiente suicidaire. Prévention du délirium tremens chez une alcoolodépendante sévère.	Risque de dépendance chez cette patiente polyaddictive. Préférer une benzodiazépine de demi-vie plus courte, telle le SERESTA.

Patiente très adhérente et motivée par les séances de psychoéducation sur le trouble bipolaire : elle connaît bien les facteurs de décompensation du trouble. Son insight est correct à 10/12 à l'échelle d'insight (MDIS). Cependant, cette conscience de la maladie est discordante par rapport au fonctionnement psychosocial qui est mauvais GAF= 30/100.

4) Discussion sur les cognitions sociales

Vu le nombre et la posologie des traitements pris par la patiente, on note un certain ralentissement du fonctionnement exécutif et donc de la performance aux tests de cognitions sociales :

*La prise de décision est assez mauvaise : grande ambivalence à la fin de l'hospitalisation, donc en euthymie, face à sa sortie définitive. Grande athymormie, avec une forme d'anesthésie affective, peut être liée aux doses des traitements. A l'échelle BPRS (Brief psychiatric rating scale) pour la cotation des symptômes psychiatriques chez un sujet, et notamment des signes psychotiques dans son cas BPRS = 45 (score allant en faveur de signes psychotiques).

*La reconnaissance des émotions faciales est altérée, comparable aux résultats moyens chez les bipolaires de notre étude, avec 73% de bonnes réponses : elle est déficitaire pour la compréhension des émotions négatives, telles la colère 83%, le dégoût 50% et la peur 66%.

*La théorie de l'esprit cognitive et affective, mesurée par l'échelle AIHQ d'attribution d'intention, est aussi altérée par rapport aux sujets sains, de manière comparable aux autres

patients de l'étude : avec des biais d'intentionnalité et de colère/blâme. La patiente sous-attribue l'intention d'autrui (forme d'indifférence affective), elle a aussi une hostilité augmentée dans les situations accidentelles de la vie quotidienne. Ces biais semblent aussi corrélés avec un mauvais fonctionnement psychosocial à 30/100.

*L'empathie : bon contact avec les autres patients, semble être aimée (ancienne « célébrité »?), très touchée et intéressée par la situation des autres patients du groupe psychoéducation. Donc, peut-être aussi un excès d'empathie affective déjà retrouvée chez les bipolaires ?

Cas clinique n°3 : « M.G »

1) Présentation clinique :

-Motif d'hospitalisation : Tentative de suicide par arme blanche dans le cadre d'un état mixte, chez un homme de 63ans.

-Antécédents :

Dépressions récurrentes dans le cadre d'un trouble bipolaire mal étiqueté avec une grande errance diagnostique depuis des années. Suivi irrégulier par plusieurs généralistes et psychiatres depuis l'âge de 20ans. Suivi essentiellement ambulatoire, mais le patient aurait déjà été hospitalisé dans la région d'Aix-Marseille entre l'âge de 25ans et 55ans. (Histoire de la maladie floue. Dénier de la maladie ? Faible implication familiale ?) Il a eu plusieurs traitements stoppés pour des raisons inconnues : DEPAKOTE et notamment des sels de lithium.

Dans l'histoire plus récente, on relève : une hospitalisation pour cure de sevrage alcoolique à Cabris en 2000, et une hospitalisation en novembre 2012 en clinique à Ollioules (83). Depuis sa sortie de clinique début 2013, il prend un traitement : EFFEXOR 37.5mg 1/j, NORSET 15mg 1/j, LYSANXIA 3/j et STILNOX 1/j, ainsi que de l'ESPERAL 1/j. Il ne prend pas de thymorégulateur.

Comme autres antécédents psychiatriques, on retrouve 3 tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire en 30ans.

Un alcoolisme chronique, sevré depuis 6mois selon ses dires, suite à une rupture conjugale liée à ses conduites addictives excessives en septembre 2012. Le patient a toujours bu du vin, en moyenne une bouteille par jour, consommation souvent exacerbée et mélangée à d'autres alcools forts lors des phases de recrudescence anxieuse.

Notion d'antécédents familiaux : avec probable trouble bipolaire chez son père et trouble du comportement alimentaire (anorexie mentale) chez sa fille.

Au niveau médical : on retrouve une dyslipidémie.

-Biographie :

Né en Algérie en 1950, le patient a dû émigrer à l'âge de 12ans suite à l'indépendance du pays « un grand drame de ma vie ».

Divorcé il y a 10ans, le patient a eu 2 filles avec son ex-épouse de 29ans et 34ans. De manière surprenante, il insiste sur un point : « je suis resté abstinent sexuellement pendant 5ans après mon divorce ». Depuis 2008, il était de nouveau en concubinage, puis comme décrit précédemment, sa compagne l'a quitté suite à des problèmes d'alcool. Mais pour lui : « elle me trompait, ça se passait mal, alors je buvais ».

Dentiste retraité depuis 2007 : « je détestais ce métier » « je n'ai pas choisi ma vie », orienté par une tante et une sœur dentistes. Pourtant, il a toujours été un élève brillant, arrivé 2^{ème} en PCEM1 en 1976 à Marseille (30ans de carrière en libéral) « je n'ai jamais eu le courage de me reconverter » « je me sentais, dès la fac, en décalage avec les autres qui étaient toujours motivés pour soigner les patients ».

Le patient dit avoir toujours souffert d'isolement social. Alors, il a commencé à boire, dès 20ans « pour oublier ma vie » « j'étais mal » « ça me soulageait ».

Habite à la Seyne sur Mer (83), il est venu voir sa mère à Cannes durant le mois d'avril 2013.

-Histoire de la maladie :

Arrivé le 15/04/13 au SAU à Nice en réanimation, suite à une tentative de suicide par arme blanche avec plaie abdominale avec un couteau de cuisine « je me suis fait Harakiri avec un

long couteau que j'ai pris à deux mains ». « Je voulais me défenestrer de chez ma mère, où je suis venu passer quelques jours, mais j'avais peur de rester paralysé ».

Opéré (exploration abdominale, ligature de l'artère épigastrique, puis suture de la plaie abdominale) puis hospitalisé en chirurgie avec transfusion sanguine pendant 72h, il s'en sort de manière miraculeuse sans séquelles majeures.

Il est alors transféré au centre d'accueil psychiatrique de l'hôpital le 18/04/13. A l'examen clinique d'entrée, le patient présente :

- un état de sub-excitation psychique
- une fuite des idées, de nombreux coqs à l'âne
- une labilité émotionnelle : il passe du rire aux larmes d'une minute à l'autre en décrivant son histoire. Il décrit une tristesse de l'humeur depuis quelques mois « je voulais en finir, je regrette de m'être raté »
- une discordance idéo-affective avec sourires immotivés : il semble fier de son geste « c'est la seule chose que j'ai vraiment décidé dans ma vie », dit-il avec un rictus macabre
- très théâtral, raconte sa TS avec des détails crus devant sa fille « j'ai pris ce long couteau, j'ai serré les dents... ». Il présente un comportement presque sadique face à elle
- une agitation psychomotrice majeure, avec fébrilité, gesticulation des mains, et une grande tension anxieuse
- un sommeil agité, avec perte d'appétit depuis plus de deux semaines et des idées obsédantes sexuelles « je suis abstinent » répète-t-il en boucle.

Mis en SPDT avec comme tiers sa fille, il est transféré en service de psychiatrie: le diagnostic d'état mixte et donc de trouble bipolaire est confirmé. Le traitement introduit est : XEROQUEL 300mg 1/j, ABILIFY 5mg 1/j, LOXAPAC 150 gouttes/j (+50 SB) et SERESTA 50mg 3/j. Le traitement antidépresseur est arrêté.

Après 15j d'évolution dans le service : le contact est meilleur, le discours est clair, la présentation est bonne. Il présente moins d'ambivalence idéo-affective, mais reste ironique et sarcastique « je me suis mis dans un sacré pétrin » dit-il avec un sourire narquois. Toutefois, il critique son geste suicidaire « une énorme erreur, un coup de folie, je ne recommencerais plus ». Il parle de disparition de ses idées suicidaires. Le sommeil est bon. Il s'adapte très (trop ?) bien dans le service, parle de projets d'avenir un peu irréalistes « je vais retourner sur Toulon, une femme m'attend » (toujours des thèmes sexuels envahissants).

Le patient s'inquiète de plus en plus de son transfert sur Toulon (près de La Seyne). Il se montre compliant avec les soins, la famille est présente et soutenante. Au début du mois de mai 2013, il est transféré sur le CH de Toulon en SPDT pour la suite des soins. Son traitement est modifié et diminué, en raison d'une trop forte sédation selon lui : XEROQUEL 300mg 1/j, ABILIFY stoppé et remplacé par DEPAKOTE 500mg 2/j, TERCIAN 50mg 1/j à la place de LOXAPAC 150 gouttes/ j, SERESTA 50mg 3/j.

2) Discussion nosographique :

Le patient semble présenter un trouble bipolaire plutôt de type II : avec une hypomanie de base (sans de réels épisodes maniaques décrits) « j'ai toujours été un gros travailleur, je dormais peu » « j'ai toujours eu une grosse sexualité » et des phases d'épisodes dépressifs majeurs avec autodévalorisation et perte d'élan vital. Le dernier épisode thymique est de nature mixte, évolution et aggravation du trouble bipolaire, sans doute provoquée par un abus de substances, principalement une alcoolodépendance chez ce patient.

Cependant, on peut penser aussi à un trouble schizo-affectif, étant donné les éléments assez importants de discordance et d'ambivalence idéo-affective : sourires immotivés, adaptation avec les autres patients déficitaires du service, phases de repli social, bizarrerie du comportement avec sa TS par Harakiri. L'échelle de trouble psychotique BPRS a été cotée à 44. Toutefois, on peut attribuer certains troubles du comportement à l'excitation psychomotrice couplée aux idées noires dans le cadre de l'état mixte. Comme autre argument contre un trouble psychotique, on peut aussi évoquer une bonne adaptation socio-professionnelle (ancien dentiste).

Une comorbidité addictive au trouble de l'humeur est importante chez ce sujet : avec une alcoolodépendance au vin depuis l'âge de 20ans à but anxiolytique et d' « évasion » selon le patient. Cette addiction a pu déstabiliser le cours du trouble bipolaire avec un développement de cycles plus rapides avec moins d'intervalles libres, avec des épisodes mixtes, répondant moins bien au traitement.

Enfin, on peut aussi envisager la possibilité d'un trouble de personnalité avec des traits histrionique ou narcissique avec des aménagements pervers, vu son théâtralisme durant l'hospitalisation et aussi devant son comportement sadique auprès de sa famille, en racontant sa TS à sa fille. D'après cette dernière : « il a sadisé ma mère toute sa vie », mais aussi en reprenant le contexte de sa TS chez sa propre mère. Aux dires de sa fille « Il a toujours fait du chantage affectif »

3) Discussion thérapeutique

Le traitement suivi par le patient le jour de sa TS ne paraît pas adapté : il a deux antidépresseurs NORSET et EFFEXOR, et n'a aucun thymorégulateur. De plus, ce dernier est en état mixte, donc le risque suicidaire est élevé et les antidépresseurs formellement contre-indiqués en raison du risque de levée d'inhibition et donc de passage à l'acte suicidaire. On peut imaginer que le patient ne respecte pas son suivi médical, et qu'il cherche à se faire prescrire des antidépresseurs à visée psychoactive (en plus d'une consommation abusive d'alcool) lors des phases dépressives, alors qu'il est habitué à un fonctionnement hyperactif et hyperthymique de base.

M.G semble aussi dépendant des benzodiazépines avec automédication au LYSANXIA (il avoue ne pas toujours prendre la bonne posologie). De plus, l'abstinence en alcool depuis 6 mois selon lui, semble assurée par de l'ESPERAL qui paraît dangereux vu les idées suicidaires récurrentes du patient.

A l'arrivée dans le service, introduction d'un nouveau traitement et arrêt des antidépresseurs, du LYSANXIA et de L'ESPERAL :

MOLECULE	POINT + du traitement	POINT – du traitement
XEROQUEL (quétiapine) : Antipsychotique atypique	Thymorégulateur efficace pour les dépressions récurrentes du trouble bipolaire. Effet sédatif important. (anxiolyse chez ce patient suicidaire)	Effets secondaires des antipsychotiques : patient très sensible à la sédation.
ABILIFY (aripiprazole) : Antipsychotique atypique	Effet thymorégulateur aussi, plus antimaniaque. Utile aussi pour la comorbidité addictive.	Bithérapie non recommandée en 1 ^{ère} intention. Akathisie relevée chez ce patient.
SERESTA (oxazepam) : benzodiazépine	Pour le sevrage progressif en benzodiazépines : passage d'une BZD de demi-vie longue (LYSANXIA) à une demi-vie plus courte.	Risque de dépendance si maintien au long cours.
LOXAPAC (loxapine) : Antipsychotique	Anxiolyse. Contre l'agitation psychomotrice.	Effets secondaires des antipsychotiques.

Evolution à J15 : le patient est trop sédaté, adaptation du traitement, avec arrêt du LOXAPAC, relais par TERCIAN (en raison d'un problème d'intolérance selon les observations cliniques) avec une posologie plus faible. Arrêt du 2^{ème} antipsychotique ABILIFY et changement de classe, remplacé par DEPAKOTE avec une efficacité reconnue pour les troubles bipolaires avec addiction.

L'observance du patient est mauvaise, avec un insight faible à 6.8/12, malgré un niveau intellectuel très bon (BAC+6). On peut parler d'une forme de déni ou d'anosognosie de la maladie bipolaire.

Le patient a eu en plus de la psychothérapie de soutien, avec un psychiatre et un psychologue, et un début de psychoéducation sur les troubles bipolaires.

4) Discussion sur les cognitions sociales :

On peut distinguer 2 temps d'évaluation pour M.G : à l'arrivée dans le service après la TS et trois jours avant son transfert sur Toulon où l'humeur du patient est relativement stable après seulement une vingtaine de jours d'hospitalisation : HDRS (échelle de dépression d'Hamilton)= 5 et YMRS (échelle de manie de Young)=5.

*La prise de décision est dégradée avec une grande impulsivité à l'arrivée dans le service suite à sa TS grave.

*La compréhension des émotions faciales est perturbée chez ce patient, avec des performances se rapprochant plus des patients schizophrènes (Granato, 2009), avec notamment un trouble de la reconnaissance de l'émotion neutre (66% de bonnes réponses par rapport à la moyenne des bipolaires testés de 77%), de la colère 66%, du dégoût 83% et surtout de la peur seulement 33%. Le patient a été assez perturbé par le test avec une vitesse d'exécution très lente.

*La théorie de l'esprit, avant son transfert, est aussi altérée de manière comparable aux autres patients bipolaires sur les biais en situation intentionnelles et aussi ambiguës de la vie quotidienne, le score de blâme en situation accidentelle est particulièrement élevé à 4.10 sur l'échelle AIHQ (témoins= 1.54). Le patient a commenté son test par de nombreux détails superflus, avec beaucoup de digressions et des réponses un peu surprenantes : peut-être liées à une sédation excessive liée aux médicaments ? Pensée réellement diffuente ? Originalité des réponses liées à son côté « théâtral » pour se démarquer ? Il faut aussi souligner les biais liés à un épisode thymique mixte en rémission récente.

*L'empathie, à l'arrivée, est très faible, vu son récit cruel de sa TS devant sa fille. Elle semble s'améliorer avec les visites de sa famille au cours de l'hospitalisation.

*Le raisonnement social à l'arrivée est aussi altéré vu sa TS chez sa mère par Harakiri « je voulais faire un truc qui me plaise vraiment ».

Ces différentes cognitions sociales sont très corrélées au fonctionnement psychosocial du sujet qui a été évalué par l'échelle globale de fonctionnement GAF à 15/100 pour la période d'hospitalisation. Ce score est très bas et en rapport avec un fonctionnement antérieur (dentiste avec une vie familiale) bien plus évolué que la moyenne des patients bipolaires.

VI. ETUDE EXPERIMENTALE : « COGNITIONS SOCIALES DANS LES TROUBLES BIPOLAIRES AVEC COMORBIDITE ADDICTIVE »

1) Justification de l'étude

Le trouble bipolaire est un véritable **enjeu de santé publique** avec une prévalence de plus de 1.5% dans la population générale, et en plus un retard de diagnostic courant, d'au moins 5ans. La **comorbidité addictive**, et surtout alcoolique (la moitié des addictions à des substances), est présente chez plus de **40%** des patients bipolaires. Elle vient compliquer la clinique du trouble et déséquilibrer les thérapeutiques mises en place.

Le **domaine des cognitions sociales est en plein essor** depuis les années 2000, elles viennent compléter les batteries de tests neurocognitifs purs, pour aborder une dimension plus écologique et sociale du fonctionnement psychique. Après s'être intéressé surtout à la schizophrénie et l'autisme, le domaine des cognitions sociales s'ouvre depuis peu au champ des troubles bipolaires, où le noyau même du trouble est un problème de régulation des émotions. Des déficits de théorie de l'esprit et de reconnaissance des émotions ont déjà été mis en évidence surtout pendant les phases symptomatiques du trouble bipolaire par des tests spécifiques. Mais, il y a **peu d'études s'intéressant aux tâches complexes des cognitions sociales**, comme l'attribution d'intention mesurée par l'échelle AIHQ (une seule étude de Lahera, 2012, avec seulement 17 sujets euthymiques) et **la synthèse des résultats de ces études ne permet pas encore de conclure à des déficits types de cognitions sociales dans le trouble bipolaire** (Samamé, 2011 et Mercer, 2013).

Les patients alcooliques présentent aussi des atteintes des cognitions sociales, avec notamment des troubles de la reconnaissance des émotions et aussi de la théorie de l'esprit, engendrant des conflits interpersonnels (Clements, 2012). Des troubles cognitifs, de type exécutifs, sont aussi bien documentés lorsqu'il existe une dépendance alcoolique chez les bipolaires (Marshall, 2012 et Cardoso, 2008). Il est donc légitime de comprendre si ces patients bipolaires alcooliques présentent aussi des déficits des cognitions dites « sociales ».

Néanmoins, il n'existe **pas encore d'étude spécifiquement centrée sur les cognitions sociales chez les patients bipolaires avec comorbidité alcoolique**. Holmes en 2009 démontre, dans une étude s'intéressant à la prise de décision dans une population de patients bipolaires euthymiques, qu'il existe un déficit des cognitions sociales pour les sujets bipolaires ayant des antécédents de dépendance alcoolique.

Enfin, dans la littérature internationale, les résultats des études sur les cognitions sociales dans les troubles bipolaires insistent peu sur les liens entre ces troubles et les paramètres socio-démographiques et cliniques particuliers à ces patients. Les données publiées ne font pas l'objet d'une interprétation psychopathologique des différents résultats.

2) Objectifs et hypothèses de l'étude

Le **but** de notre recherche était d'étudier les cognitions sociales chez des patients bipolaires en phase euthymique. Nous avons étudié deux aspects des cognitions sociales, un élémentaire avec la reconnaissance des émotions faciales et un domaine de la théorie de l'esprit plus proche des situations sociales quotidiennes, l'attribution d'intention d'autrui.

L'objectif principal était de comparer deux cognitions sociales (la reconnaissance des émotions faciales et l'attribution d'intention d'autrui) chez des sujets bipolaires euthymiques par rapport à des sujets témoins, et d'explorer les liens avec les facteurs socio-démographiques et cliniques étudiés.

L'objectif secondaire était d'étudier l'effet de la comorbidité alcoolique sur ces deux aspects des cognitions sociales dans le groupe de patients bipolaires.

Comme **hypothèse principale** : nous pensions observer un déficit significatif des cognitions sociales entre les sujets bipolaires et témoins, dans les deux tâches étudiées :

-au niveau de la reconnaissance des émotions faciales : nous envisagions une diminution des performances de reconnaissance des sujets bipolaires par rapport aux témoins.

-au niveau des attributions d'intention : nous envisagions une augmentation des biais (d'hostilité, d'intentionnalité, de colère, de blâme et d'agressivité) dans les différentes situations cliniques de l'échelle AIHQ (accidentelles, intentionnelles ou ambiguës) des sujets bipolaires par rapport aux témoins.

-avec des corrélations entre ces deux cognitions sociales et les différentes variables cliniques ou socio-démographiques de l'étude.

Comme hypothèse secondaire : nous pensions observer des différences de cognitions sociales entre les sujets bipolaires alcoolo-dépendants et les sujets non addictifs :

-au niveau de la reconnaissance des émotions faciales : nous envisagions une diminution des performances de reconnaissance des sujets bipolaires alcooliques par rapport aux sujets non dépendants.

-au niveau des attributions d'intention : nous nous attendions à retrouver une augmentation des différents biais dans les différentes situations cliniques étudiées des sujets bipolaires alcooliques par rapport aux sujets bipolaires non dépendants, en raison d'une augmentation de l'impulsivité liée à l'alcoolo-dépendance.

3)Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude transversale comparative.

3.1)La population étudiée

L'étude comportait deux groupes expérimentaux : un premier groupe de 35 patients bipolaires et un groupe témoin de 30 participants sains.

Tous **les patients** recrutés étaient diagnostiqués troubles **bipolaires** de type I ou type II d'après les critères de diagnostic du DSM-IV, auprès des Centres Hospitalier Universitaires de Nice (Pasteur, l'Archet), le Centre Hospitalier Sainte Marie de Nice, le Centre Hospitalier

Princesse Grâce de Monaco, et la Clinique de La Costière, dans le cadre de consultations. La période d'inclusion s'est étalée entre le 1/10/12 et le 1/08/13.

Tous les patients avaient entre 27 ans et 68 ans. Ils étaient en phase stable dite « euthymie » vérifiée par les échelles Hamilton et Young ($\text{Hamilton} \leq 7$, $\text{Young} \leq 6$). Cette phase était conservée au moins plus de 3 mois avant l'inclusion pour les patients ambulatoires. Les patients hospitalisés avaient une sortie définitive programmée dans les 3 prochains jours avant l'inclusion. Ils recevaient tous un traitement médicamenteux présenté dans *le tableau 3* (antipsychotiques, thymorégulateurs, anxiolytiques....).

Les critères d'exclusion impliquaient que les patients ne présentaient ni de signes de démence, ni de retard mental, ni d'antécédents de traumatisme crânien.

Le groupe contrôle était composé de 30 personnes dont l'âge variait de 21 à 70 ans. Les personnes étaient exclues si elles avaient un antécédent psychiatrique sévère et présentaient un cas de trouble bipolaire ou de schizophrénie dans leurs familles.

Le protocole a été élaboré en collaboration avec Mme G. IAKIMOVA (MCU de Psychologie) du Laboratoire d'Anthropologie et de Psychologie Cognitive et Sociale (LAPCOS) de l'Université de Nice-Sophia Antipolis, et par le Dr J.JOVER (PH) du Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Hôpital Saint Roch. Il a été régulièrement présenté à l'équipe de réunion de recherche du CHU de Nice qui a contribué à le justifier et à l'affiner d'avantage.

Tous les participants ont donné leurs consentements signés pour cette étude (exemple de consentement en *annexe 1*).

3.2) Les outils d'évaluation

3.2.1) *Evaluation clinique des patients bipolaires*

L'évaluation clinique consistait en un entretien avec le patient où la sévérité de ses symptômes dépressifs ou maniaques était évaluée par des échelles cliniques. Tous les patients ont passé ces tests sauf 8 patients pour l'échelle de dépression de Beck (BDI).

Echelle de Manie de Young (YMRS) : Il s'agit d'une échelle qui permet d'évaluer la sévérité de la phase maniaque à l'aide d'un questionnaire, créée par Young (1978), traduite en français par Favre, 2003. Il s'agit d'une hétéro-évaluation. Elle est composée de 11 items, basée sur l'entretien clinique effectué avec le patient. La cotation se fait de 0 à 44 (*annexe 2*). Les patients ayant un score inférieur ou égal à 6 sont considérés comme étant ni maniaques, ni hypomaniaques au moment de l'évaluation.

Echelle de Dépression d'Hamilton (HDRS ou HAM-D) (17 items) : Cette échelle, créée par Max Hamilton (1960), permet l'évaluation de l'intensité des symptômes dépressifs à l'aide d'un questionnaire d'hétéro-évaluation. Elle a été revue en 1967, et comporte 17 items. Elle est cotée de 0 à 52. Plus la note est élevée, plus la dépression est grave. On évalue une absence de dépression de 0 à 7 ; les symptômes dépressifs sont légers de 8 à 17 ; les symptômes dépressifs sont modérés de 18 à 25 ; les symptômes dépressifs sont sévères lorsque le score est supérieur à 25 (*annexe 3*).

Echelle d'Autoévaluation de Beck (BDI) : Elle consiste en un auto-questionnaire établi par Beck (1961), et sa version française a été réalisée par Bourque & Beaudette (1982). Elle permet l'autoévaluation de la dépression par le patient seul (*annexe 4*). Les scores varient de 0 à 39.

Echelle de cotation Psychiatrique Brève (Bref Psychiatric Rating Scale) BPRS : Elle a été développée en 1990 par David Lukoff, Keith H. Nuechterlein, et Joseph Ventura. Traduite en français par Hardrick en 1992. L'échelle de cotation psychiatrique brève est une procédure d'évaluation rapide et hautement efficace pour évaluer les changements de symptômes chez les patients, et notamment les caractéristiques psychotiques. Elle comprend une description précise et complète des symptômes caractéristiques majeurs. Elle est composée de 24 items cotés de 0 « absent » à 7 « extrêmement sévère » (*annexe 5*). Les items de 1 à 14 sont des symptômes auto-observés par le patient lors de l'entretien. Les items de 15 à 24 correspondent à une observation du comportement du patient par le clinicien. Dans notre étude, elle n'était utilisée qu'en présence de caractéristiques psychotiques pour évaluer la sévérité du dernier épisode psychotique. Elle était donc utilisée de manière rétrospective. Un score supérieur ou égal à 45 est un écart significatif en faveur d'une symptomatologie psychotique caractérisée, dans le cadre de notre étude.

Mood Disorders Insight Scale (MDIS) : (Edward D. Sturman, Beth A. Sproule, 2003) Cette échelle de mesure d'Insight, c'est-à-dire de reconnaissance de la symptomatologie, correspond à l'attribution des symptômes à une maladie mentale et à la compliance thérapeutique du patient, adaptée aux troubles de l'humeur. Elle a été traduite en français par Benayan, 2007. L'échelle est composée de 8 items. Elle est divisée en 3 parties, intégrant les définitions de l'insight de David, 1990 et Amador, 1994 : la reconnaissance des symptômes (items 1 et 2) ; l'attribution causale de la maladie (items 3, 4 et 5a) et la nécessité de traitement (items 6, 7 et 8a). Le score maximal est de 12. Un score inférieur à 7 correspond à un mauvais insight, entre 7 et 9 à un insight moyen, et un score total supérieur à 9 correspond à un bon insight (*annexe 6*).

Echelle d'évaluation Globale du Fonctionnement (EGF ou GAF): (Jones, 1995) Elle a été traduite en français par Guelfi, 2008. Il s'agit d'une échelle numérique allant de 0 à 100 utilisée pour évaluer le niveau de fonctionnement psychologique, social et professionnel du patient. Elle côtoie l'axe V du DSM-IV TR. (*annexe 7*). Elle reflète le besoin actuel de traitements ou de soins, et a une signification pronostique. L'échelle est facile d'emploi et sensible au changement. La cotation était faite sur le fonctionnement social de l'année écoulée pour chaque patient de notre étude. Dans sa cotation, l'examineur doit toujours choisir l'intervalle le plus bas. Pour déterminer avec précision la gradation où le patient doit se situer, l'examineur utilisera les deux intervalles adjacents pour savoir quel point exact il faut choisir. Un sujet présentant une souffrance psychique ne devrait pas être coté au-dessus de 70, les patients ambulatoires ont un score compris entre 30 et 70, et les hospitalisés entre 1 et 50 en moyenne.

Evaluation de l'alcoolodépendance suivant les critères du DSM-IV : avec au moins 3 critères de dépendance cités plus hauts et une évolution d'au moins 12 mois.

3.2.2) Evaluation clinique des témoins

Les sujets témoins étaient évalués au niveau de la dimension dépressive par le questionnaire d'autoévaluation de dépression de Beck (1961), (version française par Bourque & Beaudette, 1982) (*annexe 5*) et au niveau de la dimension anxieuse par la STAI (State-trait anxiety inventory) de Spielberger. La partie « E, Etat » permet d'évaluer l'anxiété ressentie

par le sujet au moment où il remplit questionnaire et la partie « T, Trait » permet d'évaluer le Trait de personnalité anxieux. Chaque partie est composée de 20 items avec 3 possibilités de réponses cotées de 1 à 3 (*annexe 8*).

3.2.3) Evaluation de la cognition sociale

L'évaluation de la cognition sociale apprécie la capacité d'inférer des états mentaux à autrui (émotions, intentions) et permet de prédire le comportement et la compréhension de l'information sociale de l'environnement. Tous les participants des deux groupes ont effectué ces évaluations sauf 2 patients bipolaires (N= 29 pour AIHQ et N= 29 pour Reconnaissance Emotionnelle Faciale).

Reconnaissance des émotions faciales (REF) : (*annexe 9*). Les stimuli étaient composés de 48 photographies standardisées issues de la base de données de Langner et al. (2010). Les photographies représentaient des visages d'adultes et d'enfants pris de face, regardant droit devant et exprimant une émotion. Les émotions exprimées étaient : la colère (N=6), la tristesse (N=6), la surprise (N=6), la joie (N=6), le dégoût (N=6), la peur (N=6), la douleur (N=6) et enfin la neutralité (N=6). Les stimuli étaient présentés sur l'ordinateur via le logiciel E-Prime. Les visages apparaissaient légèrement à gauche de l'écran et les clés réponses apparaissaient à droite. Les clés réponses étaient des mots écrits en majuscule dans des rectangles de couleur disposés les uns en dessous des autres dans l'ordre suivant : COLERE (Rouge), TRISTE (Bleu foncé), SURPRISE (Bleu clair), JOIE (Jaune), DEGOUT (Violet), PEUR (Vert), AUCUNE (Blanc) et DOULEUR (noir). Les patients devaient cliquer à l'aide de la souris de l'ordinateur sur l'émotion correspondante au visage. Les visages apparaissaient les uns à la suite des autres dans un ordre totalement aléatoire sans aucune limite de temps. Une fois que les patients avaient effectué leurs choix, le visage disparaissait, un écran noir apparaissait durant 1500ms et suivait un autre visage. Le matériel a été créé par le groupe de travail de G. Iakimova à l'Université de Nice Sophia- Antipolis.

Echelle Ambiguous Intentionality Hostility Questionary (AIHQ) : (Combs DR, Penn DL, Wicher M, Waldheter E en 2007) (en cours de validation en français par l'équipe de Angelard, Paris Ouest et Iakimova. G, Nice) (*annexe 10*) L'AIHQ est un questionnaire qui

permet d'évaluer d'une part l'intentionnalité en fonction de trois types de situation (5 situations Intentionnelles, 5 situations Ambigües, et 5 situations Accidentelles) et d'autre part, d'étudier 3 dimensions psychiques avec 5 types de biais : une dimension cognitive (correspondant aux biais d'hostilité et d'intentionnalité), émotionnelle (avec les biais de colère et de ressentiment/blâme) et comportementale (avec le biais d'agressivité). Le score de « blâme » général suivant les différents types de situations équivaut à la somme des biais d'intentionnalité, de colère et de ressentiment, divisée par 3. L'AIHQ est positivement corrélée avec la paranoïa et l'hostilité et n'est pas corrélée avec les mesures de prédisposition à la psychose. Ces éléments ont soutenu la validité convergente et discriminante de l'échelle.

3.3) Le recueil des données

Tous les participants des deux groupes expérimentaux étaient évalués individuellement. L'expérimentation débutait par un entretien clinique sur la biographie, les antécédents et l'histoire de la maladie pour chaque patient (*annexe II*). Puis, les sujets passaient des échelles cliniques et pour finir des tâches de cognitions sociales (reconnaissance émotionnelle faciale et attribution d'intention AIHQ). Les évaluations des patients bipolaires ont été effectuées par le même examinateur. La passation des évaluations durait environ de 30 à 45 min pour les participants sains et de 30 à 60 min pour les patients bipolaires. Toutes les personnes ont donné leurs consentements à la participation à cette étude.

3.4) L'analyse statistique

Pour cette étude, nos résultats ont été analysés à l'aide d'ANOVA avec mesures répétées. Les résultats entre les deux groupes expérimentaux ont été comparés par des t-tests de Student non paramétriques, avec des variables qui se distribuent normalement entre les sujets bipolaires et témoins. Nous avons également effectués des corrélations pour évaluer l'effet de certains facteurs sociodémographiques et cliniques sur les performances des tâches de cognitions sociales, pour observer la relation avec les déficits dans ces deux tâches (REF, AIHQ). Le logiciel utilisé était Statistica version 2011. Le seuil de signification retenu était de

4) Résultats

4.1) Caractéristiques socio-démographiques et cliniques

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des deux groupes : sujets bipolaires et témoins.

	<i>Bipolaires</i> (N=35)	<i>Contrôles</i> (N=30)	<i>P</i> (résultats <0.05)
<i>Sexe (N) (%)</i>	F=22 (63%) H=13 (37%)	F=14 (47%) H=16 (53%)	0.02
<i>Age (années) (écart-type)</i>	50,23 (11.36)	44.27 (17.47)	-
<i>Couple (%)</i>	0.34 (0.48)	0.67 (0.48)	0.009
<i>Célibataire</i>	0,3 (0,46)	0,13 (0,35)	-
<i>Avec Emploi</i>	0,4 (0,5)	1.0	0.0000001
<i>Niveau d'études</i>	11,51 (3.25)	13,87 (3.12)	0.004
<i>Âge de début</i>	27,94 (12,18)	-	-
<i>Hospitalisé</i>	0,68 (0,47)	-	-
<i>Type de trouble bipolaire</i>	I : 26 (74%) II : 9 (26%)		
<i>Nb de tentative de suicide</i>	1,43 (2.91)	-	-
<i>Nb hospitalisation</i>	4,21 (4,07)	-	-
<i>Avec Alcoolisme (%)</i>	0,40 (0,49)	0,08 (0,28)	0.0001
<i>YMRS (score)</i>	2,17 (2,92)	-	-
<i>HDRS</i>	3,27 (2,62)	-	-
<i>BDI (N= 27 bipolaires)</i>	10,04 (7,41)	3,50 (2,64)	0.00003
<i>Comorbidité anxieuse</i>	0.57 (0.50)		
<i>STAI E</i>	-	31,16 (8,16)	-
<i>STAI T</i>	-	35,20 (8,14)	-
<i>BPRS (N=18 bipolaires)</i>	35.6 (8,11)	-	-
<i>EGF</i>	54,32 (17,61)	-	-
<i>Insight</i>	9.43 (2,11)	-	

Les statistiques descriptives t-tests sont présentées en annexe 12.

Notre population est composée majoritairement de femmes (63%) par rapport à la population générale (ratio= 1). L'âge moyen des patients était de 50 ans. L'âge moyen de

début du trouble bipolaire était de presque 27 ans. 26 (74%) des patients étaient bipolaires de type I.

Seulement 34% des patients étaient en couple, contre 67% dans la population témoin. Nous retrouvons un niveau socio-professionnel (100% de nos témoins avaient un emploi contre 43% chez les patients ; $p=0.0001$) et un niveau d'étude plus élevés dans la population générale par rapport aux patients bipolaires (11,5 années contre 14 années environ). Le fonctionnement psychosocial à l'échelle GAF de qualité de vie était de 50/100.

La majorité des patients bipolaires était hospitalisée (67%). Ils prenaient tous un traitement thymorégulateur (*Cf Tableau 3 des traitements*). Ils avaient été hospitalisés en moyenne 4 fois au moment de l'inclusion et avaient fait au moins 1 tentative de suicide depuis le début de leurs troubles.

Les patients bipolaires avaient aussi un taux d'alcoolodépendance massif de 40% contre seulement 8% pour la population témoin ($p<.01$). Les comorbidités psychiatriques associées, principalement anxieuses (trouble panique et trouble obsessionnel compulsif) touchaient 57% des patients.

La moitié des patients ($N=18$) avaient présenté des épisodes psychotiques d'intensité faible, congruents à l'humeur.

Les scores de l'échelle de Beck d'auto-évaluation de la dépression (BDI) étaient significatifs chez les sujets bipolaires (10.64) comparés aux témoins (3.75) ($p<.01$). Il est intéressant de préciser qu'il existe un score supérieur, en termes de sévérité de symptômes dépressifs, entre l'échelle d'auto-évaluation BDI par les patients et l'échelle d'hétéro-évaluation HDRS de la dépression par l'examineur.

Tableau 2 : Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques des groupes de sujets bipolaires alcoolo-dépendants et non-alcoolodépendants :

	<i>Bipolaires non alcoolo- dépendants N = 21</i>	<i>Bipolaires alcoolo- dépendants N= 14</i>	<i>p</i>
<i>Sexe (%)</i>	F=16(76%) H=5 (24%)	F=11 (85%) H=3 (15%)	-
<i>Age</i>	46.8 (11.4)	55.3 (9.51)	0.02
<i>Situation familiale (%)</i>			
<i>(Célibataire)</i>	0.38 (0.50)	0.14 (0.36)	-
<i>(en couple)</i>	0.24 (0.44)	0.50 (0.52)	-
<i>(divorce)</i>	0.33 (0.48)	0.36 (0.50)	-
<i>Niveau d'études (années)</i>	11.9 (3.24)	10.9 (3.29)	-
<i>Emploi (%)</i>	0.38 (0.50)	0.42 (0.51)	-
<i>Invalidité</i>	0.62 (0.50)	0.57 (0.51)	-
<i>Mesure de protection</i>	0.09 (0.30)	0.00 (0.00)	-
<i>Nature du dernier épisode (%)</i>			
<i>mixte</i>	0.14 (0.36)	0.42 (0.51)	(0.06)
<i>maniaque</i>	0.38 (0.50)	0.14 (0.36)	-
<i>dépressif</i>	0.48 (0.52)	0.43 (0.51)	-
<i>Echelles</i> <i>YMRS</i>	2.14 (3.15)	2.21 (2.58)	-
<i>HDRS</i>	2.52 (2.60)	4.00 (2.45)	-
<i>BPRS</i>	28.4 (18.2)	22.7 (20.1)	-
<i>Age de début</i>	26.7 (9.88)	29.9 (15.2)	-
<i>Nombre d'hospitalisations</i>	10.6 (21.9)	3.6 (2.98)	-
<i>(rapport soins ambulatoires / hospitalisations)</i>	0.67 (0.48)	0.71 (0.47)	-
<i>Nombre de TS (N)</i>	1.69 (3.58)	1.64 (2.70)	-
<i>Trouble anxieux(%)</i>	0.43 (0.51)	0.43 (0.51)	-
<i>Trouble comport.t alimentaire</i>	0.29 (0.46)	0.29 (0.47)	-
<i>ATCD trouble bipolaire famille</i>	0.43 (0.51)	0.50 (0.52)	-
<i>ATCD maltraitance</i>	0.33 (0.48)	0.07 (0.27)	-
<i>Psychoéducation(%)</i>	0.42 (0.51)	0.57 (0.51)	-
<i>Echelle d'Insight</i>	9.97 (1.61)	8.57 (2.58)	(0.058)
<i>Echelle de qualité de vie</i>	57.9 (19.6)	48.5 (12.3)	-

Comme le montre le tableau 2, nous n'avons retrouvé que peu de différences significatives entre les deux populations de sujets bipolaires alcoolo-dépendants et non alcoolo-dépendants. Les groupes étaient donc comparables, sauf pour l'âge moyen ($p < .02$) qui était supérieur chez les bipolaires alcooliques par rapport aux non alcooliques.

A la limite de la significativité, on retrouvait un nombre d'épisodes mixtes supérieurs ($p=.06$) chez les sujets addictifs (42% des bipolaires alcooliques ont présenté un épisode mixte) par rapport aux sujets bipolaires non addictifs (14%).

Enfin, l'insight des sujets bipolaires alcooliques était légèrement inférieur (8.57), sans être significatif ($p < .058$), par rapport aux sujets bipolaires non alcoolo-dépendants (9.97) de notre étude.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative ni pour le nombre de tentatives de suicide et ni pour le nombre d'hospitalisations (indice de gravité et de rechute thymique du trouble bipolaire).

Les statistiques descriptives t-tests sont présentées en annexe 13

4.2) Les traitements pris au moment de l'étude

Traitement	Population totale	Addict	Non Addict	
	N= 35	14	21	
Nombre moyen de médicaments	3,3	3,4	3,2	
Antidépresseurs				
1	12	9	3	
2	5	4	1	
3	1	1	0	
Thymorégulateurs (antiépileptiques et lithium)				
1	26	12	14	
2	3	2	1	
Antipsychotiques Atypiques (APA)				
1	20	7	13	
2	0	0	0	
APA+ THYMOREGULATEUR	16	6	10	
Neuroleptiques	7	3	4	
Benzodiazépines	12	8	4	
Hypnotiques	12	7	5	
Par type de régulateurs de l'humeur :	lithium (Theralite)	7	4	3
	acide divalproïque (Depakote)	12	5	7
	valpromide (Depamide)	4	2	2
	cabamazépine (Tegretol)	1	0	1
	lamotrigine (Lamictal)	5	3	2
	aripiprazole (Abilify)	4	3	1
	olanzapine (Zyprexa)	2	0	2
	rispéridone (Risperdal)	4	1	3
	quétiapine (Xeroquel)	8	2	6
	amisulpride (Solian)	2	1	1

Le tableau 3 résume les thérapeutiques prescrites aux patients au moment de l'inclusion dans l'étude :

-46% (16/35) des patients avaient une bithérapie Antipsychotique+ thymorégulateur. Ils ont en moyenne au moins trois traitements

-les sujets addictifs prenaient plus d'antiépileptiques ($12/14=0.85$) par rapport aux non addictifs ($13/21=0.67$).

-Les sujets addictifs semblaient surconsommer plus d'antidépresseurs ($9/14=0.64$ contre $3/21=0.14$) et de benzodiazépines ($8/21=0.38$ contre $4/14=0.29$) par rapport aux sujets bipolaires sans comorbidité addictive.

-Enfin, il est intéressant de remarquer que l'antipsychotique Aripiprazole était plus prescrit chez les sujets addictifs que les non addictifs (3 prescriptions sur 4).

4.3) Etude de la reconnaissance des émotions faciales

4.3.1) L'effet principal 1 : « Groupe »

Les sujets bipolaires obtenaient de moins bonnes réponses (68,15%) que les participants témoins (80,14%) lors de la tâche de reconnaissance : les performances des deux groupes différaient significativement ($p<.000$). Les ANOVA étaient présentées en *annexe 14* et les comparaisons par des t-tests sont présentées en *annexe 15*.

4.3.2) L'effet principal 2 : « Type Emotion »

Le analyses statistiques montraient que **les performances générales pour chacune des émotions différaient de l'une à l'autre de manière significative** ($p<.000$). En moyenne, les réponses correctes pour la Colère étaient de 70,57% (ET= 0.23), pour la Tristesse de 72,21% (ET= 0.23), pour la Surprise de 90,09% (ET= 0.17), pour la Joie de 95,74% (ET= 0.11), pour le Dégout de 79,19% (ET= 0.25), pour la Peur de 57,02% (ET= 0.26), et pour l'émotion Neutre de 80,04% (ET= 0.26). Les ANOVA étaient présentées en *annexe 15*.

4.3.3) L'effet d'interaction : « Groupe » et « Type Emotion »

Les analyses statistiques montraient que l'effet d'interaction entre le « groupe » et le « type émotion » était statistiquement significatif ($p < .01$) : **les émotions négatives (Peur, Colère, Dégoût) étaient moins bien identifiées lors de la tâche, chez les patients bipolaires, tout comme chez les participants sains.** Les ANOVA sont présentées en *annexe 14*.

L'analyse de cet effet par des t-tests (présentés en *annexe 15*) révélait que **la différence de performance entre les deux groupes** lors de la tâche de reconnaissance émotionnelle des visages **est significativement plus faible dans le groupe de sujets bipolaires** que pour celui des contrôles ($p < .002$).

- ❖ **Pour la Colère** : le pourcentage de réponses correctes était significativement inférieur pour le groupe des sujets bipolaires que pour le groupe des participants sains ($p < .007$).
- ❖ **Pour la Tristesse** : le pourcentage de réponses correctes ne différait pas de manière significative entre les deux groupes.
- ❖ **Pour la Surprise** : le pourcentage de réponses correctes ne différait pas de manière significative entre les deux groupes.
- ❖ **Pour la Joie** : le pourcentage de réponses correctes ne différait pas de manière significative entre les deux groupes.
- ❖ **Pour le Dégoût** : le pourcentage de réponses correctes différait de façon significative entre les deux groupes, le groupe de sujets bipolaires ayant des performances inférieures à celles du groupe de sujets contrôles ($p < .04$).
- ❖ **Pour la Peur** : le pourcentage de réponses correctes était significativement plus faible pour le groupe de patients bipolaires que pour celui des sujets sains ($p < .0001$).
- ❖ **Pour l'émotion Neutre** : le pourcentage de réponses correctes ne différait pas de manière significative entre les deux groupes.
- ❖ **Pour l'émotion Douleur** : le pourcentage de réponses correctes était significativement plus faible pour le groupe de patients bipolaires que pour celui des sujets sains ($p < .03$).

Les comparaisons par des t-tests sont présentées *en annexe 15*.

Tableau 4 : Pourcentage de Réponses Correctes et Ecart-type par type d'Emotion pour les deux groupes expérimentaux lors de la tâche de reconnaissance émotionnelle faciale.

	Colère	Tristesse	Surprise	Joie	Dégoût	Peur	Neutre	Douleur
Bipolaires	62.63%	68.96 %	88.63 %	97.02%	70.52%	45.45%	76.81 %	40.05 %
Ecart-type	0.23	0.23	0.18	0.07	0.27	0.25	0.25	0.31
Contrôles	78.06 %	73.67 %	92.67 %	96.06 %	83.67 %	69.43 %	85.97 %	40.06 %
Ecart-type	0.21	0.23	0.13	0.14	0.24	0.21	0.23	0.30
<i>P</i>	0.000705	-	-	-	0.042995	0.000139	-	0.028712

En résumé, nous pouvons dire que les sujets bipolaires avaient un déficit de reconnaissance des émotions faciales négatives (colère, dégoût, douleur et peur) comparés au groupe témoin dans notre étude.

4.3.4) Principales corrélations entre les variables socio-démographiques et cliniques et la reconnaissance des émotions faciales

❖ Effet de l'âge

Il existait une corrélation négative entre l'âge et le pourcentage de réponses correctes lors de la tâche de reconnaissance de l'émotion « colère » ($p < .001$). Plus l'âge du sujet était avancé moins bien il reconnaissait l'émotion « colère » lors de la tâche de reconnaissance.

Il existait également une corrélation négative entre l'âge et le pourcentage de bonnes réponses lors de la tâche de reconnaissance de l'émotion « neutre » ($p < .015$). Plus l'âge était important moins l'émotion neutre était identifiée correctement lors de la tâche.

❖ Effet du niveau d'étude

Il existait une corrélation positive entre le niveau d'étude et le pourcentage de réponses correctes lors de la tâche de reconnaissance de l'émotion « colère » ($p < .011$), « tristesse » ($p < .03$) et « neutre » ($p < .002$). Plus le niveau d'étude du sujet était élevé et plus il arrivait à identifier l'émotion « colère », « tristesse » et « neutre ».

❖ Effet de la manie

Il existait une corrélation négative entre le score de manie de Young Maniac Rating Scale (YMRS) et le pourcentage de bonnes réponses à la reconnaissance de l'émotion « surprise » ($p < .004$). Plus le score de manie était élevé moins bonne était la performance de reconnaissance de l'émotion « surprise ».

❖ Effet de signes positifs à la BPRS

Il existait une corrélation négative entre le score obtenu à l'évaluation psychiatrique brève (BPRS) et le pourcentage de réponses correctes à la reconnaissance de l'émotion « neutre » ($p < .006$). Plus le score de l'évaluation psychiatrique brève était important, donc plus la note psychotique était élevée pour notre étude, moins l'émotion « neutre » était identifiée.

❖ Effet de l'âge du début de la maladie

Il existait une corrélation négative entre l'âge estimé du début de la maladie et le pourcentage de bonnes réponses à la reconnaissance de l'émotion « colère » ($p < .007$). Plus le début de la maladie était précoce moins l'émotion « colère » était identifiée lors de la tâche.

Les matrices de corrélations sont présentées en *annexe 16*.

4.4) Etude de l'attribution d'intention mesurée par l'échelle AIHQ

4.4.1) Effet principal 1 : « groupe »

L'analyse statistique montrait que les deux groupes différaient de manière significative ($p < .001$) : **le groupe de sujets patients bipolaires attribuait de manière différente les intentions d'autrui comparé au groupe de sujets sains**. Les ANOVA sont présentées en annexe 17.

4.4.2) Effet principal 2 : « Type Situation »

Les types de situations différaient significativement ($p < .000$). **On observait des différences significatives selon les différentes situations présentées**, les situations intentionnelles impliquant nettement plus d'attribution d'intention hostile que les situations ambiguës et que les situations accidentelles. Les ANOVA sont présentées en annexe 17.

4.4.3) Effet principal 3 : « Type Indice »

Les types d'indice différaient significativement les uns des autres ($p < .000$). Le biais d'intentionnalité était supérieur au biais de colère, au biais de blâme, au biais d'agressivité et au biais d'hostilité. Les ANOVA sont présentées en annexe 17.

4.4.4) Effet d'interaction : « groupe », « Type situation » et « Type Indice »

L'analyse statistique montrait que **l'interaction entre le groupe, le type de situation et le type d'indice différaient de façon significative** ($p < .01$). De manière générale, les situations intentionnelles étaient des indices supérieurs aux situations ambiguës et à celles accidentelles. Les ANOVA sont présentées en annexe 17.

❖ Dans les situations intentionnelles :

Le biais d'hostilité différait significativement entre les deux groupes lors de la tâche d'attribution d'intention ($p < .001$). Le groupe de sujets bipolaires avait un score d'hostilité

inférieur aux sujets sains. On observait également une différence significative pour le biais d'intentionnalité ($p < .03$) : le groupe de sujets bipolaires avait un biais d'intentionnalité faible comparé aux sujets sains. Le score de blâme différait significativement entre les deux groupes ($p < .000$) : le groupe de sujets bipolaires avait un score de blâme inférieur aux sujets sains.

❖ Dans les situations accidentelles :

Le score d'hostilité différait significativement entre les deux groupes ($p < .016$). Le groupe de sujets bipolaires avait un score d'hostilité supérieur aux sujets contrôles. Le score de colère des sujets était significativement supérieur aux contrôles ($p < .043$). Le score de blâme différait significativement entre les deux groupes ($p < .000$) : le groupe de patients bipolaires avait un score de blâme supérieur aux participants sains.

❖ Dans les situations ambiguës :

Le biais d'intentionnalité différait significativement entre les deux groupes ($p < .04$) : le groupe bipolaire avait un biais d'intentionnalité inférieur aux témoins. Le biais de colère du groupe bipolaire était aussi significativement supérieur au groupe témoin ($p < .032$). Le biais de ressentiment différait significativement entre les deux groupes ($p < .01$) : le groupe bipolaire avait un biais de ressentiment inférieur aux participants sains ; le score d'agressivité différait également significativement entre les deux groupes ($p < .00001$) : le groupe de bipolaire avait un score d'agressivité inférieur aux participants sains. Le biais d'agressivité différait significativement. Le score de blâme différait significativement entre les deux groupes ($p < .05$) : le groupe de patients bipolaires avait un score de blâme inférieur aux participants sains.

Les T-test sont présentés en *annexe 18*.

Tableau 4 : résultats des scores de l'échelle AIHQ des groupes bipolaires et témoins.

	Bipolaires (N=34)	Contrôles (N=30)	p (si <0.05)
Situation intentionnelle- Biais d'hostilité (Sit-INT) (HB)	Score : 1.92 Ecart -type : (0.39)	2.37 (0.36)	0.000013
Sit-INT – Biais d'intentionnalité (IS)	4.50 (0.97)	4.94 (0.52)	0.03
Sit INT – Biais de colère (AS)	3.10 (0.78)	3.40 (0.60)	
Sit INT- Blâme (BS)	2.97 (0.86)	3.36 (0.80)	
Sit INT- Biais d'agressivité (AB)	2.26 (0.50)	2.44 (0.46)	
Sit <u>Accidentelle</u> (ACC) - HB	1.22 (0.36)	1.04 (0.18)	0.016
Sit ACC- IS	1.61 (0.68)	1.60 (0.53)	

Sit ACC- AS	1.76 (0.50)	1.61 (0.46)	0.04
Sit ACC- BS	1.30 (0.58)	1.45 (0.33)	
Sit ACC- AB	1.69 (0.40)	1.64 (0.38)	
Sit <u>Ambiguë</u> (AMB)- HB	1.53 (0.43)	1.69 (0.51)	
Sit AMB- IS	2.66 (0.61)	3.10 (0.08)	0.04
Sit AMB- AS	1.76 (0.71)	2.11 (0.53)	0.03
Sit AMB- BS	1.62 (0.57)	2.28 (0.67)	0.000078
Sit AMB- AB	1.73 (0.36)	2.23 (0.41)	0.00003
<u>BLAME-</u> ACC	3.51 (0.80)	1.55 (0.37)	< 0.00000001
INT	2.77 (0.57)	3.90 (0.56)	<0.00000001
AMB	2.14 (0.34)	2.50 (0.69)	0.009

Pour résumer ces résultats, il convient de dire que les sujets bipolaires sous-attribuent une intentionnalité à autrui, leurs « pensées hostiles » sont donc diminuées par rapport aux témoins dans notre étude. De plus, leurs « émotivités » (score de blâme) semblent aussi être atténuées par rapport aux témoins, en situation ambiguë et intentionnelle, et au contraire augmentée dans les situations accidentelles.

4.4.5) Principales corrélations entre les variables sociodémographiques/cliniques et l'attribution d'intention

❖ Effet de la **situation familiale** (célibataire) :

Il existait une corrélation négative entre le fait que les sujets étaient célibataires et le score d'hostilité ($p<.045$) et de colère ($p<.026$) en situation intentionnelle. Les sujets célibataires montraient une sous-attribution d'intention avec un faible score d'hostilité et de colère face aux situations intentionnelles.

❖ Effet du **niveau d'étude** :

Il existait une corrélation positive entre le niveau d'étude et le biais d'intentionnalité ($p<.03$). Plus les sujets avaient un niveau d'étude élevé plus le score de biais d'intentionnalité était important dans les situations intentionnelles.

❖ Effet des **symptômes maniaques** :

Il existait une corrélation positive entre le score obtenu à l'évaluation de la manie « Young Maniac Rating Scale » (YMRS) et le biais d'agressivité à la situation intentionnelle ($p<.025$). Plus le score de manie était élevé, plus le score d'agressivité aux situations intentionnelles était important. Il existait également une corrélation positive entre le score à l'évaluation de la manie (YMRS) et le score du biais d'hostilité en situation accidentelles ($p<.019$). Plus le score de manie était élevé plus le score d'hostilité était élevé en situations accidentelles.

❖ Effet de l'**hospitalisation** :

Il existait une corrélation négative entre la prise en charge du patient (hospitalisé) et le score du biais d'intentionnalité ($p<.002$), le score de biais de colère ($p<.027$) et le score du biais de ressentiment ($p<.041$) dans les situations accidentelles. Les patients encore hospitalisés avaient des scores d'intentionnalité, de ressentiment et de colère inférieurs dans les situations accidentelles.

❖ Effet du **nombre de tentatives de suicide (TS)** :

Le nombre de tentatives de suicides des sujets bipolaires était corrélé positivement au score d'agression dans les situations intentionnelles ($p<.038$).

❖ Effet de la psychoéducation :

La participation à une psychoéducation était fortement corrélée positivement aux scores d'intentionnalité ($p<.0001$), de colère ($p<.02$) et de blâme ($p<.01$) dans les situations intentionnelles. Il en était de même, pour le biais d'hostilité en situation accidentelle ($p=0.044$), ainsi que pour le biais d'agressivité en situation ambiguë ($p<.031$). Enfin, tous les scores de blâmes généraux, dans toutes les situations cliniques, étaient corrélés positivement à l'adhésion à un programme de psychoéducation par les sujets bipolaires ($p<.0001$ pour les blâmes en situations accidentelles, $p<.001$ pour les intentionnelles et $p<.045$ pour les ambiguës).

Les matrices de corrélations sont présentées en annexe 19.

4.5) Etude des cognitions sociales entre le groupe de patients bipolaires alcoolodépendants et le groupe de patients non dépendants

Tableau 5 : Comparaison des pourcentages de reconnaissance des émotions faciales entre le groupe de bipolaires avec comorbidité addictive et le groupe sans dépendance alcoolique.

	Colère	Tristesse	Surprise	Joie	Dégoût	Peur	Neutre	Douleur
Bipolaires alcooliques	52.25%	70.11%	92.76 %	96.40%	72.54%	39.11%	75.96 %	40.41%
-Ecart-type	0.14	0.19	0.13	0.07	0.26	0.25	0.17	0.40
Bipolaires non	69.90 %	68.16%	87.75 %	94.96 %	69.12%	49.88 %	77.40%	39.81%
-Ecart-type	0.25	0.25	0.20	0.06	0.28	0.25	0.30	0.25
P	0.024	-	-	-	-	-	-	-

Les t-tests sont en annexe 20.

Les patients bipolaires alcoolo-dépendants (70% de bonnes réponses) reconnaissaient moins bien l'émotion colère (52%) que les patients non-dépendants ($p < .02$).

Tableau 6 : résultats des scores de l'échelle d'attribution d'intention AIHQ du groupe bipolaires alcoolo-dépendants et du groupe non-dépendants.

Situation intentionnelle	Bipolaires alcooliques (N= 21)	Bipolaires non (N=13)	p (si <0.05)
Biais d'hostilité (Sit-INT) (HB)	Score : 2.18 Ecart-type : (0.36)	1.76 (0.32)	0.0013
Sit-INT – Biais d'intentionnalité (IS)	4.80 (0.61)	4.31 (1.11)	-
Sit INT – Biais de colère (AS)	3.46 (0.25)	2.90 (0.92)	0.038
Sit INT- Blâme (BS)	3.33 (0.38)	2.74 (1.00)	-
Sit INT- Biais d'agressivité (AB)	2.30 (0.40)	2.22 (0.58)	-
Sit <u>Accidentelle</u> (ACC) - HB	1.23 (0.47)	1.21(0.29)	-

Sit ACC- IS	1.74 (0.92)	1.54 (0.50)	-
Sit ACC- AS	1.46 (0.67)	1.30 (0.37)	-
Sit ACC- BS	1.50 (0.86)	1.18 (0.29)	-
Sit ACC- AB	1.74 (0.40)	1.66 (0.40)	-
Sit <u>Ambiguë</u> (AMB)- HB	1.48 (0.45)	1.56 (0.43)	-
Sit AMB- IS	2.81 (0.56)	2.55 (0.63)	-
Sit AMB- AS	1.88 (0.83)	1.68 (0.64)	-
Sit AMB- BS	1.77(0.72)	1.53 (0.45)	-
Sit AMB- AB	1.75 (0.29)	1.72 (0.41)	-
<u>BLAME</u> - ACC	3.85 (0.27)	3.30 (0.94)	-
INT	3.02 (0.21)	2.61 (0.66)	0.04
AMB	2.28 (0.24)	2.05 (0.37)	-

Tableau *annexe 21*

Les sujets bipolaires alcoolo-dépendants avaient des **scores d'hostilité** ($p<.0013$) **et de colère** ($p=0.038$) dans les situations intentionnelles, ainsi qu'un **score de blâme** ($p<.04$) **augmentés** en **situation intentionnelle** par rapport aux sujets bipolaires sobres.

5) Discussion

Les buts de cette étude étaient d'évaluer les déficits de deux cognitions sociales dans un groupe de sujets bipolaires euthymiques comparé à un groupe témoin, et de mieux comprendre l'effet de la comorbidité alcoolique sur ces cognitions sociales. Une tâche élémentaire de reconnaissance des émotions faciales, couplée à l'échelle d'attribution d'intention AIHQ, un test plus représentatif du fonctionnement quotidien des patients, nous ont permis d'appréhender les cognitions, les émotions et les comportements de ces patients.

- Les caractéristiques socio-démographiques et cliniques :

- La population de patients bipolaires de notre étude comparée à notre groupe témoin :

Dans notre échantillon général, 80% des sujets étaient des femmes. Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure assiduité des femmes à leurs suivis psychiatriques et par une plus grande facilité à verbaliser leurs états affectifs. L'âge de début des troubles était comparable aux données de la littérature, âge compris entre 20 et 40ans (Henry, 2005).

Seulement un 1/3 des patients était en couple et avait une situation socio-professionnelle stable, avec un niveau d'étude inférieur à la population témoin. Ces données sont en accord avec les problèmes d'insertion socio-professionnels des patients bipolaires (NMDA Survey, Elgie 2007).

Les sujets inclus dans l'étude étaient essentiellement hospitalisés. Il pourrait s'agir d'un biais de recrutement pour des raisons de faisabilité de l'étude, compte tenu de la longueur des questionnaires. Néanmoins, tous nos patients étaient euthymiques et proches d'une sortie définitive, donc leur état était compatible avec un fonctionnement psycho-social habituel.

L'addiction à l'alcool touchait la moitié des sujets bipolaires, avec des résultats comparables à ceux de la littérature (étude NESARC, 2005). De même, la comorbidité anxieuse était évaluée à 60% (étude NCS, Kessler 1994).

Les sujets bipolaires surcotaient à l'échelle d'auto-évaluation de la dépression BDI par rapport à l'échelle d'hétéro-évaluation réalisée par un examinateur. Ces résultats s'expliqueraient sans doute par un vécu subjectif plus douloureux de symptômes dépressifs résiduels (Judd, 2002), que les signes cliniques externes observés par un clinicien.

L'euthymie était mesurée par les normes habituelles reprises dans la littérature internationale aux échelles HDRS \leq 8 et YMRS \leq 6. Cependant il n'existe pas de définition consensuelle de la phase euthymique ou stable chez les patients bipolaires.

Enfin, le groupe de sujets bipolaires n'était pas réellement randomisé. Les patients étaient choisis par des psychiatres correspondants de la région au sein de leurs patientèles. Toutefois, l'étude était multicentrique (7 centres publics et privés) et les patients étaient adressés par des psychiatres différents, pour limiter les biais de sélection. De plus, un investigateur unique pour chaque groupe, bipolaires et témoins, a permis de respecter une uniformité dans le recueil des données et l'évaluation des scores. Pour le groupe de patients bipolaires, le fait qu'il ne soit pas impliqué directement dans la prise en charge du patient a permis aux sujets de répondre plus librement.

Les analyses des prescriptions médicamenteuses montrent que les médecins des patients ayant participé à l'étude suivaient globalement les recommandations internationales (APA, 2006) de prescription de psychotropes chez les patients bipolaires dépendants à l'alcool. Les sujets alcoolodépendants consommaient plus d'antidépresseurs (recherche possible de substances psychoactives ?) et plus de benzodiazépines (dépendance renforcée en raison de leur tempérament addictif ?).

Cependant, la moitié des patients avaient une bithérapie antipsychotique atypique+thymorégulateur, non recommandée en 1^{ère} intention par les recommandations internationales.

En résumé, cet échantillon de 35 sujets bipolaires euthymiques était donc représentatif de la population générale française de patients bipolaires suivis médicalement. Les résultats étaient comparables à ceux de l'étude « MONTRA » de Llorca en 2013 sur les caractéristiques et des modalités de prise en charge des patients bipolaires en France : âge moyen 47.3 ans, 4.8 hospitalisations en moyenne, 2/3 de troubles bipolaires de type I pour les patients hospitalisés, 50% de patients inactifs, 50% de troubles anxieux comorbides.

- La comparaison entre le groupe de sujets bipolaires alcoolo-dépendants par rapport au groupe des non-dépendants :

L'âge moyen des sujets bipolaires addictifs était légèrement supérieur au groupe non alcoolo-dépendant ($p=0.03$). Cette différence pourrait être hypothétiquement interpréter comme un biais d'évaluation : les sujets plus âgés évoqueraient plus facilement leurs consommations d'alcool que les sujets jeunes qui resteraient dans le déni. On pourrait penser aussi que les conséquences négatives ou l'intensité de l'addiction seraient proportionnelles à l'âge du sujet, comme le suggérerait le modèle du « kindling » dans le trouble bipolaire avec comorbidité addictive (Gorwood, 2008).

Les sujets bipolaires alcoolo-dépendants présentaient plus d'épisodes mixtes que les non dépendants. Ces résultats concordent avec l'une des spécificités cliniques des troubles bipolaires avec comorbidité addictive, c'est à dire une fréquence augmentée d'épisodes mixtes par rapport à la moyenne des patients bipolaires.

L'insight du groupe de sujets alcoolique était moins bon que le groupe non-dépendant, sans être réellement significatif. Ces résultats sont en accord avec la malobservance et la sévérité des patients bipolaires alcooliques, détaillés dans la littérature (Keck, 1998).

Cependant, on ne retrouve pas d'augmentation du nombre de tentatives de suicide (TS) chez les sujets bipolaires alcooliques, contrairement aux données de la littérature (Vieta

et McElroy, 2011). L'augmentation de la fréquence des cycles n'a pas été mesurée dans cette étude.

Notre effectif clinique était important comparé aux autres études (35 sujets bipolaires au total, dont 13 présentant une addiction à l'alcool). Cependant, un nombre plus important de sujets aurait pu augmenter la puissance des tests, notamment pour l'analyse de la comorbidité alcoolique.

Un biais d'évaluation de la consommation d'alcool peut être souligné. En effet, l'évaluation de l'alcoolodépendance ou d'addiction à l'alcool selon les critères du DSM-IV, dépend toujours de la fiabilité des sujets sur l'auto-évaluation de leurs consommations.

- **La reconnaissance des émotions faciales** :

Les résultats de notre recherche révèlent **un déficit de la reconnaissance émotionnelle faciale de manière générale et plus spécifiquement des émotions faciales négatives** (ex. Colère, Peur, Dégoût et Douleur).

Le déficit observé à la reconnaissance émotionnelle faciale rejoint la plupart des études précédentes montrant ce déficit chez les patients bipolaires euthymiques (Bora, 2005 ; Bozikas, 2006 ; Martino, 2011 ; Samamé et coll., 2012). Ceci est également observé pour les émotions plus spécifiques de la « peur » et du « dégoût » (Martino, 2011). Par contre, il diffère des études ne mettant pas en évidence de déficit spécifique à la reconnaissance émotionnelle (Hassel, 2008 ; Robinson, 2008). Il est à noter que les études de Hassel (2008) et Robinson (2008) étaient composées d'un effectif assez réduit de sujets bipolaires (N=15 et N=19), pouvant expliquer en partie les différences d'observation entre ces études et la nôtre.

Contrairement aux précédentes études ne trouvant pas de liens entre les facteurs cliniques et la reconnaissance émotionnelle faciale (Inoue et coll., 2004 ; Bora, 2005 ; Martino, 2011 ; Cusi, 2012), notre étude rapporte des liens avec les facteurs cliniques suivant :

-L'âge de début de la maladie était corrélé à une identification déficitaire de l'émotion «colère». Comme dans plusieurs autres troubles psychiatriques, nous observons que plus les troubles apparaissent tôt, plus la capacité de reconnaître les émotions est entravée. On peut penser aussi au déclin cognitif lié à l'âge accentué par la maladie bipolaire.

-Le niveau d'étude des patients était corrélé à la bonne reconnaissance des émotions « tristesse » et « neutre » des visages observés. Ces émotions seraient plus difficiles à analyser et nécessiteraient peut être un meilleur entraînement cognitif. Néanmoins, on observe des différences significatives du niveau d'étude entre les deux groupes, ce qui peut nous faire penser que les différences observées entre les deux groupes expérimentaux peuvent être dues au fait que les participants sains ont un niveau socioculturel plus élevé. Il aurait été idéal et pertinent d'apparier les deux groupes expérimentaux, bipolaires et contrôles, sur les critères sociaux afin d'éviter des biais dans les résultats.

-L'émotion « neutre » est d'autant plus mal reconnue que les sujets présentent des signes psychotiques importants à l'échelle BPRS. Ce dernier résultat rappelle le profil des patients schizophrènes (Granato, 2009) qui sur-attribuent les émotions en général.

Les sujets bipolaires alcool-dépendants reconnaissent moins bien l'émotion colère que les sujets bipolaires sobres. Ces résultats **concorderaient** avec les troubles de la reconnaissance des émotions faciales des **patients alcooliques**. Ces derniers surestiment de manière négative les émotions de base. Ils prendraient par exemple le dégoût pour de la colère, ce qui engendrait des conflits interpersonnels (Clements, 2010).

→On constate donc une difficulté à reconnaître aussi les émotions plus subtiles chez les sujets bipolaires, comme chez les schizophrènes d'ailleurs, ce qui va dans le sens d'un déficit cognitif, comme un symptôme résiduel dans les phases inter-critiques. La peur et la colère sont des émotions sous-tendues par l'activation du système limbiques, tandis que « le dégoût » est une émotion plus complexe nécessitant des capacités de métacognition plus importantes qui seraient sous-tendues par l'activation de l'insula. (Iakimova, 2013)

- **L'attribution d'intention à l'échelle AIHQ :**

Au niveau du domaine d'attribution d'intention, les résultats de notre étude vont dans le sens de **difficultés d'attribution d'intention** (Inoue et coll., 2004 ; Martino, 2011).

-L'AIHQ révèle une difficulté d'attribution d'intention à autrui et une mauvaise adaptation à la situation sociale avec **un score d'hostilité et de blâme faibles chez les sujets bipolaires euthymiques en situation intentionnelle**, et **un score d'intentionnalité, de colère, d'agression et de blâme faible en situation ambiguë** comparé au groupe de sujets contrôle.

-Inversement, **on observe un score d'hostilité, de colère et de blâme *plus élevé* en situation accidentelle**.

-Notre étude semble être à notre connaissance, **la première étude utilisant l'échelle AIHQ avec une population aussi importante de patients euthymiques**. En effet, les études précédentes concernaient des populations de sujets bipolaires en phase symptomatique et quelques sujets en phase d'euthymie (N=17, Lahera, 2012). Il semblerait donc qu'en phase euthymique les sujets deviendraient moins hostiles et plus calmes en situation intentionnelle, contrairement en phase symptomatique (notamment dépressive dans l'étude de Lahera, 2012). Ils seraient plus hostiles lorsque la situation est accidentelle. De plus, ces résultats globaux semblent en désaccord avec cette même dernière étude de Lahera : ce dernier retrouvait des augmentations des biais d'hostilité, d'intentionnalité et de colère par rapport aux témoins. Cependant, cette étude n'analysait pas ses résultats en fonction des différentes situations cliniques intentionnelles, accidentelles et ambiguës de l'échelle AIHQ. De plus, dans notre étude, nous avons affiné nos résultats avec l'analyse des différents paramètres cliniques du trouble bipolaire, dont la comorbidité alcoolique.

→Les patients bipolaires euthymiques de notre étude semblaient avoir une forme d'« anesthésie affective » ou une « hypo-réactivité » face aux situations intentionnelles et ambiguës de la vie quotidienne par rapport à la population générale, peut-être liée aux effets iatrogènes ou encore aux symptômes résiduels de la maladie...

Ce déficit en cognition sociale semblait en désaccord avec les différents résultats sur l'hyperréactivité émotionnelle de base (notamment aux tests de conductance cutanée) retrouvés chez les sujets bipolaires (Henry, 2003).

En effet, **les patients bipolaires montrent une hypo-réactivité dans les situations intentionnelles et ambiguës**, car ils ont du mal à bien comprendre l'intentionnalité de l'autrui et ses émotions. On peut donc parler d'interaction émotion – intentionnalité.

Dans des situations accidentelles : il y a eu une action d'une personne X qui a produit un effet dommageable Y sur autrui, mais ceci n'a pas été fait exprès. Les sujets sains font la différence entre « faire exprès » ou pas. **Mais les patients bipolaires auraient du mal à faire cette différence en raison du déficit de cognition sociale d'attribution d'intentionnalité.** Donc ces **situations accidentelles** « les mettraient en colère ». Ils verraient l'effet de l'action (ex. « qqn te fait tomber ») et pas bien l'intentionnalité (« c'est un accident ») et donc ces situations **déclencherait une hyper-réactivité émotionnelle chez ces patients bipolaires.** Donc on ne peut pas dire qu'ils seraient uniquement hypo-réactifs, **ils pourraient être aussi hyper-réactifs suivant la situation conflictuelle de la vie quotidienne.**

Nos analyses ont montré **certains liens entre les caractéristiques cliniques et les différences dans les biais observés** en comparaison aux sujets du groupe contrôle :

-Le score d'hostilité est diminué avec la situation familiale (célibataire), ceci en situation intentionnelle. Les patients bipolaires stables sous attribuant l'intention d'autrui sembleraient souffrir d'un isolement affectif plus important.

-Le nombre de tentatives de suicides des sujets bipolaires de notre étude serait augmenté parallèlement au degré ou score d'agressivité dans les situations intentionnelles de l'échelle AIHQ. Les sujets bipolaires suicidaires seraient donc plus impulsifs et passeraient plus facilement à l'acte (Swann, 2005).

-Les sujets bipolaires qui avaient des signes psychotiques sur-interprétaient l'intentionnalité dans les situations accidentelles.

-La participation à un groupe de psychoéducation modifiait sensiblement la réactivité cognitive, émotionnelle et comportementale de nos **sujets bipolaires**. Ces derniers présentaient des scores plus importants d'intentionnalité, de colère, de ressentiment et de blâme par rapport aux autres sujets bipolaires dans différents types de situations : intentionnelle, accidentelle ou ambiguë. Par conséquent, ces patients **se rapprochaient du fonctionnement des personnes témoins**. Cet effet va dans le sens de l'utilité de programmes de psychoéducation et de remédiation cognitive pour l'intégration sociale de ces patients (Vieta, 2011).

Les scores d'hostilité, de colère et de blâme étaient augmenté avec l'addiction à l'alcool en situation intentionnelle. Les sujets **bipolaires alcooliques euthymiques seraient plus impulsifs dans les situations intentionnelles conflictuelles de la vie quotidienne** par rapport aux **témoins** mais aussi par rapport **aux sujets bipolaires non alcoolo-dépendants**. Ceci va dans le sens d'un effet désinhibiteur de l'alcool dans les relations interpersonnelles.

→ Ces résultats concordent, comme décrit précédemment avec un degré d'impulsivité augmenté par l'effet désinhibiteur de l'alcool, lors des situations intentionnelles et donc d'« agression », dans la vie de tous les jours. (Clements, 2010).

L'influence des thérapeutiques est une limite générale aux études cliniques. Certaines études ont montré qu'il existait une influence de la médication (benzodiazépine et antipsychotique) sur les performances dans une tâche de reconnaissance émotionnelle (Samamé, 2011). Les thérapeutiques induisent de façon générale des dysfonctionnements neurocognitifs et notamment des troubles de la concentration. Les patients recrutés dans notre étude ont un large panel de médicaments et nous n'avons pas mesuré l'effet des médicaments dans les tâches de cognition sociale.

L'étude de la cognition sociale est vaste. Notre étude ne s'est intéressée qu'à deux domaines de celles-ci. Nous ne pouvons pas parler explicitement de déficit de la cognition sociale mais seulement souligner quelques troubles au sein de celle-ci. Il semble également

important pour les recherches futures d'évaluer à la fois, la cognition sociale dans plusieurs tâches spécifiques mais aussi d'évaluer les fonctions cognitives connues comme étant déficitaires (attention, fonctions exécutives) chez les patients bipolaires (Kerr et coll, 2003 ; Lahera, 2009 ; Martino, 2011) afin de pouvoir les mettre en lien avec les cognitions sociales.

- ouverture vers de futurs travaux

Certaines études ont permis d'observer l'existence de déficit de la cognition sociale chez les patients bipolaires euthymiques. Il semble pertinent d'approfondir l'étude de la cognition sociale avec l'utilisation de matériels plus précis et écologiques.

La tâche de reconnaissance émotionnelle par exemple, souffre d'un problème de représentativité au quotidien. Il serait intéressant d'observer si le déficit de reconnaissance émotionnelle perdure lorsque l'on change de support (par exemple un support vidéo avec la mise en situation d'une émotion).

Par ailleurs, il faudrait continuer d'évaluer les liens entre les facteurs cliniques et les déficits observés en prenant en compte plus de caractéristiques cliniques pour mieux comprendre ces déficits des cognitions sociales, et peut-être pour trouver des bio-marqueurs ou endophénotypes associés (Fakra et Azorin, 2011).

De plus, il semble primordial d'étudier les différents domaines regroupés dans la cognition sociale, notamment la pragmatique du langage, la prosodie (Mitchell, 2011) et l'empathie. Ces aspects importants dans la cognition sociale sont très peu étudiés sur la population de patients bipolaires euthymiques et nécessitent de l'être pour avoir une vue d'ensemble sur les déficits généraux de la cognition sociale.

Ces différentes données sur les cognitions sociales des sujets bipolaires devraient permettre aux soignants de créer des programmes de psychoéducation et de remédiation cognitive plus adaptés aux troubles du fonctionnement psycho-social de ces patients. Les résultats de notre étude sont encourageants sur l'effet d'une psychoéducation sur les cognitions sociales. Des programmes, comme le SCIT de Lahera en 2013, sont en cours d'évaluation.

V.CONCLUSION

Le trouble bipolaire est une pathologie fréquente et grave par la sévérité et la fréquence des rechutes, mais également par ses conséquences sur la vie du patient et de ses proches. Des signes infracliniques persistent pendant la période de rémission, altérant la qualité de vie des sujets et nous laissant penser que « tout ne va pas si bien » malgré l'apparente euthymie. La comorbidité addictive, et principalement alcoolique, touche la moitié des patients bipolaires et déstabilise le cours de leurs maladies, ce qui complique la prise en charge thérapeutique. Les troubles cognitifs des sujets bipolaires perturbent aussi le fonctionnement psycho-social de ces patients, même durant la phase euthymique. Le fonctionnement psychique « dynamique » de ces patients pourrait être évalué par la mesure des cognitions sociales, domaine couvrant l'ensemble des habiletés utiles à la régulation des comportements humains (Allain, 2008).

Notre étude transversale comparative sur 35 patients bipolaires euthymiques a montré que les patients bipolaires avaient des déficits des cognitions sociales comparés aux sujets témoins. Les performances pour la reconnaissance des émotions faciales négatives étaient déficitaires par rapport aux sujets sains. Mais, les scores de l'échelle d'attribution d'intention AIHQ étaient variables suivant le type de situation conflictuelle de la vie quotidienne. Les patients bipolaires présentaient une hypo-réactivité émotionnelle dans les situations intentionnelles et ambiguës, tandis qu'ils présentaient une hyper-réactivité émotionnelle dans les situations accidentelles. D'autre part, l'alcoolodépendance chez les patients bipolaires modifiait aussi la perception émotionnelle et augmentait l'impulsivité ou la « réactivité émotionnelle » de ces patients face aux situations conflictuelles du quotidien.

Notre étude a une originalité : au-delà nombre de sujets euthymiques important et l'utilisation d'une échelle complexe de cognition sociale inédite en France dans cette population, cette étude analyse de manière détaillée les facteurs cliniques et sociodémographiques retrouvés chez les patients bipolaires et pouvant interagir avec les cognitions sociales. Il s'agit de la première étude se concentrant sur l'effet de la comorbidité alcoolique sur les cognitions sociales de sujets bipolaires euthymiques. Comme tout travail scientifique, elle apporte des réponses mais aussi des questions. Il serait intéressant

d'envisager une étude prospective évaluant l'effet d'une psychoéducation, ou d'une remédiation cognitive au long cours sur les cognitions sociales des patients bipolaires, mesurées par des tests encore plus « écologiques » que dans notre étude et donc plus proche de la vie quotidienne (Lahera, 2013).

Au cours de ce travail, nous avons rencontré des patients au parcours de vie extraordinaire. Nos patients donnaient l'impression de toujours jongler entre deux états d'humeur avec un équilibre thymique et de vie précaire. Pour le clinicien, l'équilibre thérapeutique semblait être tout aussi périlleux, face à deux objectifs complémentaires et parfois paradoxaux : d'une part, soigner l'épisode pathologique pour protéger le patient d'une évolution majeure, et d'autre part, préserver la personnalité et la créativité des patients, en assurant un traitement et une chimioprophylaxie adaptés, ainsi qu'un suivi psychothérapique personnalisé pour chaque patient, pour mieux les aider à faire leurs « nids » au quotidien (Pr Pringuey).

Pour conclure ce travail sur la bipolarité et rendre hommage à ces patients atteints d'une maladie chronique trop souvent invalidante, nous terminerons sur une note positive en reprenant une citation d'Aristote, du haut de ses vingt siècles : « pour quelle raison tous ceux qui ont été des hommes d'exception, en ce qui regarde la philosophie, la science de l'Etat, la poésie ou les arts, sont-ils manifestement mélancoliques ?... ». Diderot lui aurait peut-être répondu au siècle des Lumières : « Oh, que le génie ou la folie se touchent de bien près. Ceux que le ciel a signés en bien ou en mal sont sujets plus ou moins à ces symptômes, ils les ont plus ou moins fréquents, plus ou moins violents. On les enferme et on les enchaîne ou alors on leurs élève des statues. »

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abler B, Greenhouse I, Ongur D, Walter H, Heckers S. Abnormal reward system activation in mania. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(9):2217–27
- Abrams, R., Redfield, J., & Taylor, M. A. (1981). Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *The British Journal of Psychiatry*, 139, 190–194.
- Abu-Akel, A., & Shamay-Tsoory, S. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychologia*, 49, 2971–2984.
- Adida, M., Azorin, J.-M., Fakra, E., Belzeaux, R., Kaladjian, a, Pomietto, P., & Corréard, N. (2012). [Schizophrenia and/or bipolar disorder: neurobiological endophenotypes]. *L'Encéphale*, 38 Suppl 3, S98–102. doi:10.1016/S0013-7006(12)70086-6.
- Adler, C. M., Adams, J., DelBello, M. P., Holland, S. K., Schmithorst, V., Levine, A., ... Strakowski, S. M. (2006). Evidence of white matter pathology in bipolar disorder adolescents experiencing their first episode of mania: a diffusion tensor imaging study. *The American Journal of Psychiatry*, 163, 322–324.
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, 12, 169–177.
- Adolphs, R. (2010). Conceptual challenges and directions for social neuroscience. *Neuron*, 65, 752–767.
- Agrawal, A., Nurnberger, J. I., & Lynskey, M. T. (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry research*, 185(3), 459–61. doi:10.1016/j.psychres.2010.07.007
- Allain, P., Le Gall, D., Etcharry-Bouyx, F., Forgeau, M., Mercier, P., & Emile, J. (2001). Influence of centrality and distinctiveness of actions on script sorting and ordering in patients with frontal lobe lesions. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 23, 465–483.
- Allain P. Conférence « Les samedis de la neuropsychologie » 08 juin 2013
- Albanese MJ, Clodfelter RC, Khantzian EJ. Divalproex sodium in substance abusers with mood disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:916-21.
- Albanese MJ, Clodfelter RC Jr, Pardo TB et al. Underdiagnosis of bipolar disorder in men with substance use disorder. *J Psychiatr Pract*. 2006 Mar ; 12 (2) : 124-7.
- Allain Philippe, A. G. (2012). *Cognition sociale et neuropsychologie*. Marseille: Solal.

- Altshuler LL, Post RM, Black DO, et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1551- 60.
- American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders, 2nd edition, 2006. www.psychorg/psych_pract/treatg/pg/prac_guidecfm.
- Alexis, P., Etain, B., & Leboyer, M. (2012). Une entité clinique aux implications thérapeutiques majeures : le trouble bipolaire à début précoce A clinical entity with major therapeutic implication : The early onset bipolar disorder, *170*, 502–509.
- Akiskal, H. S., Hirschfeld, R. M., & Yerevanian, B. I. (1983). The relationship of personality to affective disorders. *Archives of General Psychiatry*, *40*, 801–810.
- Akiskal, H. S., Hantouche, E. G., Bourgeois, M. L., Azorin, J. M., Sechter, D., Allilaire, J. F., ... Châtenet-Duchêne, L. (1998). Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *Journal of Affective Disorders*, *50*, 175–186.
- Akiskal, H. S., & Pinto, O. (1999). The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV. *The Psychiatric clinics of North America*.
- Akiskal, H. S., Benazzi, F., Perugi, G., & Rihmer, Z. (2005). Agitated “unipolar” depression re-conceptualized as a depressive mixed state: implications for the antidepressant-suicide controversy. *Journal of Affective Disorders*, *85*, 245–258.
- Alvarez MJ, Roura P, osés A, Foguet Q, Solà J, Arrufat FX. Prevalence and clinical impact of childhood trauma in patients with severe mental disorders. *J Nerv Ment Dis* 2011;199:156–61
- Amadeo S. “Benchmarking” : comment les Scandinaves ont-ils fait ? Prévention du suicide des pays nordiques à l’Asie/Pacifique. In: Courtet P, et al., editors. *Suicides et tentatives de suicide*. Paris: Flammarion « médecine et sciences »; 2010. p. 240–8.
- American Psychiatric Association. (2002) Practice guidelines. Treatment of patients with bipolar disorder. Second Edition.
- Anderson, C. M., Hogarty, G. E., & Reiss, D. J. (1980). Family treatment of adult schizophrenic patients: a psycho-educational approach. *Schizophrenia Bulletin*, *6*, 490–505.
- Angst, J., & Dobler-Mikola, A. (1985). The Zurich Study--a prospective epidemiological study of depressive, neurotic and psychosomatic syndromes. IV. Recurrent and nonrecurrent brief depression. *European archives of psychiatry and neurological sciences*, *234*, 408–416.

- Angst, J., Gamma, A., Benazzi, F., Ajdacic, V., Eich, D., & Rössler, W. (2003). Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *Journal of affective disorders*, 73, 133–46.
- Angst J, Gamma A, Benazzi F et al. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:S43-S50.
- Aristote, L’homme du genie et la mélancolie. (Traduction et présentation de J.Pigeaud), Rivages, Paris, 1988.
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2009). “Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives”: Correction. *Psychological Medicine A Journal of Research in Psychiatry and the Allied Sciences*, 39, 525. doi:10.1017/S0033291708004972
- Azorin JM, Hantouche EG, Akiskal HS, et al. Structure factorielle du syndrome maniaque : revue de la littérature et résultats de l’étude française « Epiman ». *Ann Med Psychol* 2000 ; 158 : 279-89.
- Azorin, J. (2006). Qu’est-ce que le trouble bipolaire? *L’Encéphale*, (1851), 489–496.
- Azorin J, Kaladjian A, Adida M, et al. Psychopathological correlates of lifetime anxiety comorbidity in bipolar I patients: findings from a French national cohort. *Psychopathology* 2009;42:380—6.
- Azorin, J.-M., Bowden, C. L., Garay, R. P., Perugi, G., Vieta, E., & Young, A. H. (2010). Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6, 37–46.
- Azorin, J.-M. (2011). [Major depression: features indicative of bipolarity?]. *L’Encéphale*, 37 Suppl 3, S163–8. doi:10.1016/S0013-7006(11)70046-X
- Azorin, J.-M. (2012). [Bipolar disorder: inter-episode symptoms]. *L’Encéphale*, 38 Suppl 4, S147–50. doi:10.1016/S0013-7006(12)70091-X
- Balanza- Martinez V, Rubio C, Selva- Vera G, et al. Neurocognitive endophenotypes (endophenocognitypes) from studies of relatives of bipolar disorder subjects: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:1426- 38.
- Baldessarini RJ, Pompili M, Tondo L. Suicide in bipolar disorder: risks and management. *CNS Spectr* 2006;11:465–71
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord* 2006;8:625–39

- Ball, J. R., Mitchell, P. B., Corry, J. C., Skillecorn, A., Smith, M., & Malhi, G. S. (2006). A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *The Journal of clinical psychiatry*, 67, 277–286.
- Bandura A, Social learning theory, New York, General Learning Press, 1977.
- Baron-cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. T. A. (1985). the autistic child have a “theory of mind”?* SIMON BARON-COHEN ALAN M. LESLIE UTA FRITH. *Cognitive Development*, 21, 37–46.
- Barbour KA, Edenfi eld TM, Blumenthal JA. Exercise as a treat- ment for depression and other psychiatric disorders: a review. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2007;27:359- 67.
- Baron-cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., & Plumb, I. (2001). The ““ Reading the Mind in the Eyes ”” Test Revised Version: A Study with Normal Adults, and Adults with Asperger Syndrome or High-functioning Autism. *Psychiatry Interpersonal and Biological Processes*, 42, 241–251.
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 163–75. doi:10.1023/B:JADD.0000022607.19833.00
- Basco MR, Rush A. Cognitive behavioural therapy for bipolar disorder. New- York: Guilford press; 1996.
- Bauer, M. S., McBride, L., Chase, C., Sachs, G., & Shea, N. (1998). *Manual-based group psychotherapy for bipolar disorder: a feasibility study*. *The Journal of clinical psychiatry* (Vol. 59, pp. 449–455).
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50, 7–15.
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269, 1115–1118.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (2005). The Iowa Gambling Task and the somatic marker hypothesis: some questions and answers. *Trends in Cognitive Sciences*, 9, 159–162; discussion 162–164.
- Beck A.T, Wright, Newman, Liese, Cognitive therapy of substance abuse, New York, Guilford Press, 1993.
- Bellivier, F., Leboyer, M., Courtet, P., Buresi, C., Beaufils, B., Samolyk, D., ... Malafosse, A. (1998). Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*, 55, 33–37.

- Bellivier, F., Leroux, M., Henry, C., Rayah, F., Rouillon, F., Laplanche, J.-L., & Leboyer, M. (2002). Serotonin transporter gene polymorphism influences age at onset in patients with bipolar affective disorder. *Neuroscience Letters*, 334, 17–20.
- Bellivier F. Evolution du trouble bipolaire. *L'Encéphale*, 2006 ; 32 : 506-11, cahier 2.
- Besnier N. (2008) Le trouble bipolaire : pathologie des cognitions et des émotions. *L'information psychiatrique* ; 84 : 129-35.
- Benazzi, F. (2001). Atypical depression with hypomanic symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 65, 179–183.
- Benazzi, F. (2001). Depressive mixed state: testing different definitions. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 647–652.
- Bergeret J. “Aspects économiques du comportement d’addiction”, in *Le Psychanalyste à l’écoute du toxicomane*, Paris, Dunod, 1981.
- Blairy, S., Linotte, S., Souery, D., Papadimitriou, G. N., Dikeos, D., Lerer, B., ... Mendlewicz, J. (2004). *Social adjustment and self-esteem of bipolar patients: a multicentric study. Journal of Affective Disorders* (Vol. 79, pp. 97–103).
- Bora E, V. S. (2005, Aug). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.*, 112(2), pp. 110-6.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *The British Journal of Psychiatry*, 195, 475–482.
- Bora, E., Yücel, M., & Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 120, 253–264.
- Borg C., D. J.-M.-A.-S. (2009). P3-29 Troubles cognitifs, émotionnels et de la cognition sociale dans la maladie bipolaire vieillissante. *Revue Neurologique*, 165, pp. 76-93.
- Bottai, T., Biloa-Tang, M., Christophe, S., Dupuy, C., Jacquesy, L., Kochman, F., ... Azorin, J.-M. (2010). [Interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT)]. *L'Encéphale*, 36 Suppl 6, S206–17. doi:10.1016/S0013-7006(10)70059-2
- Boudebessé, C., & Henry, C. (2012). [Emotional hyper-reactivity and sleep disturbances in remitted patients with bipolar disorders]. *L'Encéphale*, 38 Suppl 4, S173–8. doi:10.1016/S0013-7006(12)70096-9
- Bougerol T. *Evolution et pronostic du trouble bipolaire. Les Troubles Bipolaires*. T.LEMPERIERE. (1995), Chap 3 : 59-75.

- Bourgeois ML, Verdoux H. (1995). *Les troubles bipolaires de l'humeur*. Paris. Masson.
- Bowden CL, Brugger AM, Swann AC et al. Efficacy of divalproex vs. lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994 ; 271 : 918-24.
- Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry* 1995;56(Suppl. 3):S25-30.
- Bozikas V P, T. T. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 91, pp. 53– 56.
- Brady KT, Sonne SC, Anton R, Ballenger JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995;56:118-21.
- Brady KT, Myrick H, Henderson S, Coffey SF. The use of divalproex in alcohol relapse prevention: a pilot study. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:323-30
- Brambilla, P., Harenski, K., Nicoletti, M., Sassi, R. B., Mallinger, A. G., Frank, E., ... Soares, J. C. (2003). MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 37, 287–295.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M. C., & Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage*, 11, 157–166.
- Brusset B. “Dépendance addictive et dépendance affective”, *Revue française psychanal*, n°2, 2004, P.405-420.
- Brousse G, Boussiron D, Llorca PM. Trouble bipolaire et alcoolisme : une association qui n'est pas fortuite. *Rev Fr Psychiatr Psychol Med* 2003;7:51-4
- Brown ES, Jeffrey J, Liggin JDM, Garza M, Beard L. (2005). Switching outpatients with bipolar or schizoaffective disorders and substance abuse from their current antipsychotic to aripiprazole. *J Clin Psychiatry* ; 66: 756-760.
- Calabrese J, Shelton M, Elhaj O, Rapport D, Youngstrom E, Packer K et al. P.5.030 Substance use disorders and their treatment response in dual diagnosis bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:S419-20
- Calabrese TR, Hirschfeld RMA, Frye MA et al. Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms-bipolar disorders : results of a VS community-based sample. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1499-504.
- Calkin CV, Gardner DM, Ransom T et al. The relationship between bipolar disorder and type 2 diabetes: More than just co-morbid disorders. *Ann Med* 2012; in press.

- Callahan AM, Bauer MS (1999). Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatric clinics of North America*, 22, 675-688.
- Cardoso, B. M., Kauer Sant'Anna, M., Dias, V. V., Andreazza, A. C., Ceresér, K. M., & Kapczinski, F. (2008). The impact of co-morbid alcohol use disorder in bipolar patients. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, 42(6), 451–7. doi:10.1016/j.alcohol.2008.05.003
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9
- Cassidy F, Ahearn EP, Carroll BJ (2001): Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 3:181–188.
- Cassidy F. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder. *Suicide Life Threat Behav* 2011;41:6–11
- Cerbone, M. J., Mayo, J. A., Cuthbertson, B. A., & O'Connell, R. A. (1992). Group therapy as an adjunct to medication in the management of bipolar affective disorder. *Group*, 16, 174–187. doi:10.1007/BF02078885
- Charles-Nicolas A.,Valleur M., « les conduites ordaliques »in Olievenstein C., La vie du toxicomane, Paris, PUF, 1982.
- Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G. B., & Frangou, S. (2006). The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European Psychiatry*, 21, 270–273. doi:10.1016/j.eurpsy.2006.04.006
- Clements, K., Holtzworth-Munroe, A., Ickes, W., & Schweinle, W. (2007). Empathic accuracy of intimate partners in violent versus nonviolent relationship. *Personal Relationships*, 14, 369–388.
- Clements, K., & Schumacher, J. a. (2010). Perceptual biases in social cognition as potential moderators of the relationship between alcohol and intimate partner violence: A review. *Aggression and Violent Behavior*, 15(5), 357–368. doi:10.1016/j.avb.2010.06.004
- Cochran SD (1984). Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *Journal of consulting and clinical psychology*, 52, 873-878.
- Colbert, S. M., Peters, E. R., & Garety, P. A. (2010). Delusions and belief flexibility in psychosis. *Psychology and psychotherapy*, 83, 45–57.
- Colom, F., Vieta, E., Martínez-Arán, A., Reinares, M., Benabarre, A., & Gastó, C. (2000). *Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. The Journal of clinical psychiatry* (Vol. 61, pp. 549–555).

- Colom, F., Vieta, E., Martinez-Aran, A., Reinares, M., Goikolea, J. M., Benabarre, A., ... Corominas, J. (2003). *A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. Archives of General Psychiatry* (Vol. 60, pp. 402–407).
- Colom, F., & Vieta, E. (2004). A perspective on the use of psychoeducation, cognitive-behavioral therapy and interpersonal therapy for bipolar patients. *Bipolar Disorders*, 6, 480–486.
- Colom F, Vieta E. (2006) Manuel de psychoéducation des troubles bipolaires. Marseille : Solal.
- Combs DR, P. D. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): a new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(2), 128-143.
- Corcos M. « conduites de dépendance à l'adolescence », Revue française psychanal, n°2, 2004, P.249-293.
- Coricelli, G. (2005). Two-levels of mental states attribution: from automaticity to voluntariness. *Neuropsychologia*, 43, 294–300.
- Correard, N., Elissalde, S. N., Azorin, J.-M., Fakra, E., & Belzeaux, R. (2012). [Psychotherapeutic and psychosocial interventions and endophenotypes in bipolar disorders]. *L'Encéphale*, 38 Suppl 3, S110–5. doi:10.1016/S0013-7006(12)70088-X
- Courtet P, Jollant F, Castelnau D, Buresi C, Malafosse A. Suicidal behaviour: relationship between phenotype and serotonergic genotype. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005;133:25–33
- Crow TJ. A continuum of psychosis, one human gene, and not much else – the case for homogeneity. *Schizophr Res* 1995 ; 17 : 135-45.
- Cusi, A. M., Macqueen, G. M., Spreng, R. N., & McKinnon, M. C. (2011). Altered empathic responding in major depressive disorder: relation to symptom severity, illness burden, and psychosocial outcome. *Psychiatry research*, 188, 231–6.
- Cusi, A. M., Macqueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2012). Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry research*, 200(2-3), 258–64. doi:10.1016/j.psychres.2012.06.021
- Daban C, Mathieu F, Raust A, et al. Is processing speed a valid cognitive endophenotype for bipolar disorder? *J Affect Disord* 2012;139:98- 101.
- Dalton EJ, Cate-Carter TD, Mundo E, Parikh SV, Kennedy JL (2003): Suicide risk in bipolar patients: The role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar Disord* 5:58–61

- Damasio, H., Grabowski, T., Frank, R., Galaburda, A. M., & Damasio, A. R. (1994). The Return of Phineas Gage: Clues About the Brain from The Skull of a Famous About Patient. *American Association for the Advancement Of Science*, 264, 1102–1105.
- Davis, M. H. (1983). The effects of dispositional empathy on emotional reactions and helping: A multidimensional approach. *Journal of Personality*, 51, 167–184. doi:10.1111/j.1467-6494.1983.tb00860.x
- Davis LL, Ryan W, Adinoff B, Petty F. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:S1-7
- De Abreu LN, Nery FG, Harkavy-Friedman JM, de Almeida KM, Gomes BC, Oquendo MA, et al. Suicide attempts are associated with worse quality of life in patients with bipolar disorder type 1. *Compr Psychiatry* 2011.
- De Almeida,KM, Moreira CL, Lafer B, et al. Metabolic syndrome and bipolar disorder: what should psychiatrists know? *CNS Neurosci Ther* 2012;18(2):160- 6.
- Decety, J., & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. *TheScientificWorldJournal*, 6, 1146–63. doi:10.1100/tsw.2006.221
- Deckersbach, T., Nierenberg, A. A., Kessler, R., Lund, H. G., Ametrano, R. M., Sachs, G., ... Dougherty, D. (2010). *RESEARCH: Cognitive rehabilitation for bipolar disorder: An open trial for employed patients with residual depressive symptoms. CNS neuroscience therapeutics* (Vol. 16, pp. 298–307). doi:10.1111/j.1755-5949.2009.00110.x
- De Hert, M., & Cohen, D. (2010). Barriers to physical health care in people with mental illness. *European Psychiatry*, 25.
- Diderot D, Oeuvres, Paris, Galimard, 1951.
- Dilsaver SC, Swann AC, Shoaib AM, Bowers TC. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate. *J Psychiatry Neurosci* 1993;18:61-6.
- Docherty, N. M., Hawkins, K. A., Hoffman, R. E., Quinlan, D. M., Rakfeldt, J., & Sledge, W. H. (1996). Working memory, attention, and communication disturbances in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 105, 212–219.
- Dorus W, Ostrow DG, Anton R, Cushman P, Collins JF, Schaefer M et al. Lithium treatment of depressed and non-depressed alcoholics. *JAMA* 1989;262:1646-52.
- Drake, R. E., Xie, H., McHugo, G. J., & Shumway, M. (2004). Three-year outcomes of long-term patients with co-occurring bipolar and substance use disorders. *Biological Psychiatry*, 56, 749–756.

- Duffy A, Lewitzka U, Doucette S, Andreazza A, Grof P. Biological indicators of illness risk in offspring of bipolar parents: targeting the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system. *Early Interv Psychiatry* 2012;6:128-37.
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., & Desgranges, B. (2011). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition*, 20, 627–642.
- Egeland, J. A., & Susser, J. N. (1985). Suicide and family loading for affective disorders. *Jama The Journal Of The American Medical Association*, 254, 915–918.
- Ehrlé, N., Henry, A., Pesa, A., & Bakchine, S. (2011). Assessment of sociocognitive functions in neurological patients Presentation of a French adaptation of two tools and implementation in frontal dementia. *Geriatric et psychologie neuropsychiatrie du vieillissement*, 9, 117–128. doi:10.1684/pnv.2010.0252
- Ekman, P. (1971). Universal and cultural differences in facial expression of emotion. In *Nebraska Symposium On Motivation* (Vol. 19, pp. 207–283).
- Elgie, R., & Morselli, P. L. (2007). Social functioning in bipolar patients: the perception and perspective of patients, relatives and advocacy organizations - a review. *Bipolar Disorders*, 9, 144–157.
- Etain, B., Mathieu, F., Rietschel, M., Maier, W., Albus, M., McKeon, P., ... Leboyer, M. (2006). Genome-wide scan for genes involved in bipolar affective disorder in 70 European families ascertained through a bipolar type I early-onset proband: supportive evidence for linkage at 3p14. *Molecular Psychiatry*, 11, 685–694.
- Fagiolini, A., Kupfer, D. J., Houck, P. R., Novick, D. M., & Frank, E. (2003). *Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. The American Journal of Psychiatry* (Vol. 160, pp. 112–117).
- Fakra, E., Dubois, M., Adida, M., Corréard, N., Kaladjian, a, Mazzola, P., ... Azorin, J.-M. (2012). [Emotion endophenotypes in bipolar and schizophrenic disorders]. *L'Encéphale*, 38 Suppl 3, S93–7. doi:10.1016/S0013-7006(12)70085-4
- Farren, C. K., & Mc Elroy, S. (2008). Treatment response of bipolar and unipolar alcoholics to an inpatient dual diagnosis program. *Journal of affective disorders*, 106, 265–272.
- Ferrero F (2009). Traitements psychologiques des troubles bipolaires. *Médecine et psychothérapie*. ELSEVIER-MASSON. Issy-les-Moulineaux.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175, 246–251.

- Fine, C., Gardner, M., Craigie, J., & Gold, I. (2007). Hopping, skipping or jumping to conclusions? Clarifying the role of the JTC bias in delusions. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12, 46–77. doi:10.1080/13546800600750597
- Frank E, Kupfer DJ, Thase ME, et al. Two- year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatr* 2005;62:996- 1004.
- Frank N. (2012). Remédiation cognitive. *Pratiques en psychotherapies*. ELSEVIER-MASSON. Issy Les moulineaux.
- Frye, M. A., & Salloum, I. M. (2006). Bipolar disorder and comorbid alcoholism: prevalence rate and treatment considerations. *Bipolar Disorders*, 8, 677–685.
- Garno, J. L., Goldberg, J. F., Ramirez, P. M., & Ritzler, B. A. (2005). Impact of childhood abuse on the clinical course of bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 186, 121–125. doi:10.1192/bjp.186.2.121
- Geoffroy P.A. et coll.(2012). Efficacy of aripiprazole in comorbid addiction in bipolar disorder. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 18- 359-360.
- Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S, et al. Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiol* 2010;47:659- 68.
- Godefroy, O., Jeannerod, M., Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Frontal lobe, executive functions and cognitive control. *Revue Neurologique*, 164 Suppl 3, S119–S127.
- Goodwin Fk, Jamison Kr. (1990) *Manic-depressive illness*. New york ; Oxford : Oxford University Press.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. New York: Oxford University Press; 2007
- Goodwin, G.M., Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology, 2009. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition — recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology* 23, 346–388.
- Gorwood, P., Lestrat, Y., & Wohl, M. (2008). Comorbidité addictive des troubles bipolaires, 138–142.
- Goswami U, Sharma A, Khastagir U, et al. Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry* 2006;188:366- 73.

- Granato, P., Godefroy, O., Van Gansberghe, J.-P., & Bruyer, R. (2009). La reconnaissance visuelle des émotions faciales dans la schizophrénie chronique. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 167(10), 753–758. doi:10.1016/j.amp.2009.03.012
- Grande, I., Kunz, M., Potter, W., Balanzá-Martínez, V., Vieta, E., & Kapczinski, F. (2011). Should bipolar disorder be considered a systemic illness? *Neuropsychiatry*, 1, 45–54.
- Grant, B. F., Hasin, D. S., Stinson, F. S., Dawson, D. A., Patricia Chou, S., June Ruan, W., & Huang, B. (2005). Co-occurrence of 12-month mood and anxiety disorders and personality disorders in the US: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Journal of psychiatric research*, 39, 1–9. doi:10.1016/j.jpsychires.2004.05.004
- Greene, J. D. (2009). Dual-process morality and the personal/impersonal distinction: A reply to McGuire, Langdon, Coltheart, and Mackenzie. *Journal of Experimental Social Psychology*, 45, 581–584. doi:10.1016/j.jesp.2009.01.003
- Grunze H, Vieta E, Goodwin G, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry* 2010;11:81—109.
- Guardia J, Segura L, Gonzalvo B, Iglesias L, Roncero C, Cardus M et al. A double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in the treatment of alcohol-dependence disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28: 736-45
- Guelfi Jd, Roullion f. Manuel de psychiatrie. Paris : Masson, 2007.
- Guillaume S, Courtet P. Trouble bipolaire et risque suicidaire. In: Courtet P, et al., editors. *Suicides et tentatives de suicide*. Paris: Flammarion « médecine et sciences »; 2010. p. 124–7
- Haffen E, Eechter D. (2006) Le traitement des troubles bipolaires. *L'Encéphale*, ; 32 :531-5, cahier 2.
- Hamdani N, Gorwood P. (2006) Les hypothèses étiopathogéniques des troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 2006 ;32 :512-25, cahier 2.
- Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S et al. Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder : data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998;50:163-73
- Hantouche, E. G., Akiskal, H. S., Azorin, J. M., Châtenet-Duchêne, L., & Lancrenon, S. (2006). Clinical and psychometric characterization of depression in mixed mania: a report from the French National Cohort of 1090 manic patients. *Journal of Affective Disorders*, 96, 225–232.

- Haute autorité de santé (HAS) (2009). Recommandations de bonnes pratiques sur les troubles bipolaires. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_849816/fr/ald-n-23-guide-medecin-sur-les-troubles-bipolaires
- Haute autorité de santé (HAS) (1999). Recommandations de bonnes pratiques sur le sevrage alcoolique. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_267098/fr/sevrage-alcool-recommandations-version-longuepdf
- Hasler, G., Drevets, W. C., Gould, T. D., Gottesman, I. I., & Manji, H. K. (2006). Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biological Psychiatry*, 60, 93–105. doi:10.1016/j.biopsych.2005.11.006
- Hassel S., A. J. (2008). Elevated striatal and decreased dorsolateral prefrontal cortical activity in response to emotional stimuli in euthymic bipolar disorder :no associations with psychotropic medication load. *Bipolar Disorder*, 10, 916-927.
- Hauser, M. (2007). *Moral Minds: The Nature of Right and Wrong. Psychology* (p. 530).
- Hawton K, Sutton L, Haw C, et al. Suicide and attempted suicide in bipolar disorder: a systematic review of risk factors. *J Clin Psychiatry* 2005;66:693–704
- Hein, G., & Singer, T. (2008). I feel how you feel but not always: the empathic brain and its modulation. *Current Opinion in Neurobiology*, 18, 153–8. doi:10.1016/j.conb.2008.07.012
- Henry, C., Mitropoulou, V., New, A. S., Koenigsberg, H. W., Silverman, J., & Siever, L. J. (2001). Affective instability and impulsivity in borderline personality and bipolar II disorders: similarities and differences. *Journal of Psychiatric Research*, 35, 307–312.
- Henry, C., Swendsen, J., Van Den Bulke, D., Sorbara, F., Demotes-Mainard, J., & Leboyer, M. (2003). Emotional hyper-reactivity as a fundamental mood characteristic of manic and mixed states. *European psychiatry the journal of the Association of European Psychiatrists*, 18, 124–128.
- Henry C. *Clinique des troubles bipolaires. Troubles bipolaires : pratiques, recherches et perspectives*, M. LEBOYER. John Libbey Eurotext, Paris, 2005 : 9-25.
- Henry, C., M'baïlara, K., Desage, A., & Antonioli, B. (2006). Multiplicity of syndromes associating manic and depressive symptoms: the need for a dimensional approach. *L'Encephale*, 32, 351–355.
- Henry, C. (2008) La réactivité émotionnelle dans les troubles bipolaires. *L'information psychiatrique* ; 84 : 137-41.
- Hertzberg M, Butterfield M, Feldman M, et al. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 1999;45:1226—9.

- Hirschfeld, R. M. A., Lewis, L., & Vornik, L. A. (2003). Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 64, 161–174.
- Holmes K., M., Bearden, C. E., Barguil, M., Fonseca, M., Serap Monkul, E., Nery, F. G., ... Glahn, D. C. (2009). Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse. *Bipolar Disorders*, 11, 33–40.
- Holtzworth-Munroe, A., Smutzler, N., & Stuart, G. L. (1998). Demand and withdraw communication among couples experiencing husband violence. *Journal of Consulting & Clinical Psychology*, 66, 731–743.
- Huang Z, Liang P, Jia X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol* 2012;81:1288- 95.
- Hynes, C. A., Baird, A. A., & Grafton, S. T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia*, 44, 374–383.
- Iakimova G. Santos A. (2013). Neurosciences et thérapies comportementales et cognitives. In AATCCJ, *Thérapies brèves. Actualités et perspectives*. Mon Petit Éditeur, Collection Psychologie (Groupe Publibook - Petit Futé), Paris (à paraître septembre 2013).
- Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., & Kanba, S. (2004). Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of Affective Disorders*, 82, 403–409.
- Ivleva E, Thaker G, Tamminga CA. Comparing genes and phenomenology in the major psychoses: schizophrenia and bipolar I disorder *Schizophr Bull* 2008;34(4):734- 42.
- Johannsen DL, Ravussin E. The role of mitochondria in health and disease. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:780- 6.
- Johnson, S. L. (2005). Life events in bipolar disorder: towards more specific models. *Clinical Psychology Review*, 25, 1008–1027.
- Jones S H (2002). Cognitive behavior therapy in the treatment of bipolar disorder. *Bipolar disorders*, 4, 275.
- Judd CH, Akiskal HS, Schettler PJ et al. The long term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:530-77.
- Judd, L. L., Akiskal, H. S., Schettler, P. J., Endicott, J., Leon, A. C., Solomon, D. A., ... Keller, M. B. (2005). Psychosocial Disability in the Course of Bipolar I and II Disorders. *October*, 62, 1322–1330. doi:10.1001/archpsyc.62.12.1322

- Judd LL, Schettler PJ, Akiskal HS, Coryell W, Leon AC, Maser JD, Solomon DA. Residual symptom recovery from major affective episodes in bipolar disorders and rapid episode relapse/recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 2008 ;65(4):386- 94.
- Kaye NS. Is your depressed patient bipolar ? *J Am Board Fam Pract* 2005;18:271-81.
- Keck PE, McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Sax KW, Hawkins JM, et al (1998): 12-month outcome of patients with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode. *AmJ Psychiatry* 155:646–652.
- Keck PJ, Strawn J, McElroy S. Pharmacologic treatment considerations in co-occurring bipolar and anxiety disorders. *J Clin Psychiatry* 2006;67(Suppl. 1):8—15.
- Kédia, M., Fliou, Y., & Bellivier, F. (2012). Conduites suicidaires et troubles bipolaires. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 170(1), 62–65. doi:10.1016/j.amp.2011.11.005
- Kemp, D. E., Gao, K., Ganocy, S. J., Caldes, E., Feldman, K., Chan, P. K., ... Calabrese, J. R. (2009). Medical and substance use comorbidity in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 116, 64–69.
- Kerr, N., Dunbar, R. I. M., & Bentall, R. P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 73, 253–259.
- Kessler R, McGonagle K, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:8—19.
- Kessler RC, Crum RM, Warner LA et al. Lifetime co-occurrence of DSM III-R alcohol abuse and dependence with other psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Apr ; 54 (4) : 313-21.
- Khazaal Y et coll. (2008). Advanced directives in bipolar disorder, a cognitive behavioural conceptualization. *International journal and law and psychiatry*, 31, 1-8.
- Kilbourne AM, Rofey DL, McCarthy JF, et al. Nutrition and exercise behavior among patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2007;9:443- 52.
- Kochman F, Meynard JA. (2007). Les troubles bipolaires, Sanofi Aventis.
- Kohler C., H. L. (2011). Facial emotion perception in depression and bipolar disorder: A quantitative review. *Psychiatry Research*, 188 , pp. 303–309.
- Koukopoulos, A., Faedda, G., Proietti, R., D'Amico, S., De Pisa, E., & Simonetto, C. (1992). Mixed depressive syndrome. *LEncephale*, 15 Suppl 1 Pt A, 626A–627A.

- Krebs MO. Aspects neuro-développementaux des troubles bipolaires. *L'Encéphale*, 2006 ; 32 : 45-7, cahier 2.
- Krüger, S., Shugar, G., & Cooke, R. G. (1996). Comorbidity of binge eating disorder and the partial binge eating syndrome with bipolar disorder. *The International journal of eating disorders*, 19, 45–52.
- Kumar T, Khanna S. Lamotrigine augmentation of serotonin re- uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:527—8.
- Lahera, G., Montes, J. M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., & Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous history of psychotic symptoms? *Psychiatry research*, 161(3), 309–17. doi:10.1016/j.psychres.2007.08.009
- Lahera G., H. E.-M.-B.-L. (2009). P01-195 Social cognition and general functioning in bipolar disorder. *European Psychiatry*, 24 suppl, p. S583.
- Lahera G., B. A.-B.-I. (2012). Social cognitive bias & depressive symptoms in outpatients with bipolar disorder. *Depression Research and Treatment*.
- Lahera, G., Benito, a, Montes, J. M., Fernández-Liria, a, Olbert, C. M., & Penn, D. L. (2013). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 146(1), 132–6. doi:10.1016/j.jad.2012.06.032
- Lam D, Jones S, Hayward P. Cognitive therapy for bipolar disorder: a therapist's guide to concept. Methods and practice. New York: Ed Wiley; 1999.
- Lam, D. H., Hayward, P., Watkins, E. R., Wright, K., & Sham, P. (2005). *Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years*. *The American Journal of Psychiatry* (Vol. 162, pp. 324–329).
- Leboyer M, Kupfer DJ. Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *J Clin Psychiatry* 2010c;71(12):1689- 95.
- Leboyer M, Soreca I, Scott J, et al. Can bipolar disorder be viewed as a multi- system inflammatory disease? *J Affect Disord* 2012;141(1):1- 10.
- Le Gall, E., Iakimova, G., & Askenazy, F. (2013). 2246 – Attribution bias in early-onset-schizophrenia: relationship to clinical features. *European Psychiatry*, 28, 1. doi:10.1016/S0924-9338(13)77110-4
- Leguay D. (2006). « Répercussions sociales des troubles bipolaires ». *L'Encéphale*, 2006 ; 32 : 38-40, cahier 2.
- Lejoyeux M. (2009). Addictologie « neurobiologie des addictions ». *Abrégés.MASSON*. Paris. Chap 4; 28-33.

- Lempérière Th. Les troubles bipolaires. Paris : Acanthe, Masson, SMithKline Beecham, 1995.
- Llorca PM, Courtet P, Martin P et al. Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neuropsychopharmacologie. Recom- mandations Formalisées d'Experts sur le dépistage et la prise en charge du trouble bipolaire. *L'Encéphale* 2010;36:S86-102.
- Llorca, P.-M., Camus, V., Courtet, P., Gourion, D., Lukasiewicz, M., & Coulomb, S. (2013). [Current status and management of patients with bipolar disorder in France: The MONTRA survey]. *L'Encéphale*, 39(3), 212–23. doi:10.1016/j.encep.2013.04.010
- Lopez- Jaramillo C, Lopera- Vasquez J, Gallo A, et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. *Bipolar Disord* 2010;12:557- 67.
- Le Strat, Y. (2010). Trouble bipolaire et comorbidités addictives. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 168(8), 584–587. doi:10.1016/j.amp.2009.10.015
- Levin, F. R., & Hennessy, G. (2004). Bipolar disorder and substance abuse. *Biological psychiatry*, 56, 738–48. doi:10.1016/j.biopsych.2004.05.008
- M'bailara K, Demotes- Mainard J, Swendsen J, et al. Emotional hyper- reactivity in normothymic bipolar patients. *Bipolar Disord* 2009; 11:63- 9.
- Malhi GS, L. J. (2007, Jun). Is a lack of disgust something to fear? A functional magnetic resonance imaging facial emotion recognition study in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorder*, 9(4), pp. 345-57.
- Malhi GS, Adams D, Lampe L et al. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;439:27-46.
- Manji, H. K., & Lenox, R. H. (2000). The nature of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 61 Supp 13, 42–57.
- Mansour, H. A., Wood, J., Logue, T., Chowdari, K. V, Dayal, M., Kupfer, D. J., ... Nimgaonkar, V. L. (2006). Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes brain and behavior*, 5, 150–157.
- Manwani S.G et coll.(2007). Adherence to pharmacotherapy in bipolar disorder patients with and without co-occurring substance use disorder. *The journal of clinical psychiatry*, 68,1172-1176.
- Marangell LB, Dennely EB, Miyahara S, et al. The functional impact of subsyndromal depressive symptoms in bipolar disorder: data for STEP- BD. *J Affect Disord* 2009;114: 58- 67.

- Marlatt G.A, Gordon, Relapse prevention : maintenance strategies in addictive behavior change, New York, Guilford Press, 1985.
- Marshall, D. F., Walker, S. J., Ryan, K. a, Kamali, M., Saunders, E. F. H., Weldon, A. L., ... Langenecker, S. a. (2012). Greater executive and visual memory dysfunction in comorbid bipolar disorder and substance use disorder. *Psychiatry research*, 200(2-3), 252–7. doi:10.1016/j.psychres.2012.06.013
- Martinez D, Gil R, Slifstein M, Hwang DR, Huang Y, Perez A, et al. Alcohol dependence is associated with blunted dopamine transmission in the ventral striatum. *Biol Psychiatry* 2005;58:779–86.
- Martino Diego Javier, S. A. (2011). Theory of Mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research*, 189, pp. 379-384.
- Martino DJ, I. A. (2011, July). Neurocognitive impairments and their relationship with psychosocial functioning in euthymic bipolar II disorder. *Journal of Nerv Mental Disorders.*, 199(7), pp. 459-64.
- Martinowich K, Schloesser RJ, Manji HK. Bipolar disorder: from genes to behavior pathways. *J Clin Invest* 2009;119(4):726- 36.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, et al. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:6186-91.
- McDonald, S., Bornhofen, C., Shum, D., Long, E., Saunders, C., & Neulinger, K. (2006). Reliability and validity of The Awareness of Social Inference Test (TASIT): a clinical test of social perception. *Disability and rehabilitation*, 28, 1529–1542.
- McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 1992;149:1633-44
- McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001 Mar ; 158 (3) : 420-6.
- McGrath, J., Scheldt, S., Welham, J., & Clair, A. (1997). Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophrenia Research*, 26, 127–137.
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Beyer, J. L., Woldeyohannes, H. O., Law, C. W. Y., Miranda, A., ... Kennedy, S. H. (2007). Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 406–416.

- McKay AP, Tarbuck AF, Shapleske J, et al. Neuropsychological function in manic-depressive psychosis. Evidence for persistent deficits in patients with chronic, severe illness. *Br J Psychiatry*. 1995;167:51- 7.
- MacQueen, G. M., Young, L. T., & Joffe, R. T. (2001). A review of psychosocial outcome in patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 103, 163–170.
- Mercer L., B. R. (2013 , Avril 25). A unique emotional processing profile of euthymic bipolar disorder ? *Journal Of Affective Disorders*, 146(3), pp. 295-309.
- Michalak, E. E., Yatham, L. N., Wan, D. D. C., & Lam, R. W. (2005). Perceived quality of life in patients with bipolar disorder. Does group psychoeducation have an impact? *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*, 50, 95–100.
- Milhiet V, Etain B, Boudebessé C, et al. Circadian bio- markers, circadian genes and bipolar disorders. *J Physiol* 2011;105:183- 9.
- Milkowitz DJ, Goldstein MJ, et al. Family factors and the course of bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatr* 1988;45: 225- 31.
- Miklowitz, D. J., George, E. L., Richards, J. A., Simoneau, T. L., & Suddath, R. L. (2003). *A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder*. *Archives of General Psychiatry* (Vol. 60, pp. 904–912).
- Miller, I. W., Uebelacker, L. A., Keitner, G. I., Ryan, C. E., & Solomon, D. A. (2000). Longitudinal course of bipolar I disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 45, 431–440.
- Mirabel- Sarron C, Sala L, Siobud- Dorrocant E, et al. MBCT dose effect on dysfunctional attitudes in bipolar I patients, 2011 Soumis.
- Mitchell PB, Goddwin GM, Johnson GF et al. Diagnostic guide- lines for bipolar depression : a probabilistic approach. *Bipolar Disord* 2008;10:144-52.
- Mitchell, I.J., Beck, S.R., Boyal, A., Edwards, V.R., 2011. Theory of mind deficits following acute alcohol intoxication. *European Addiction Research* 17, 164–168.
- Mitchell, R. L. C., Kingston, R. A., & Barbosa Bouças, S. L. (2011). The specificity of age-related decline in interpretation of emotion cues from prosody. *Psychology and Aging*, 26, 406–414.
- Modell JG, Mountz JM, Glaser FB, Lee JY. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:234-40.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A., & Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 123, 264–269.

- Morice, R. (1990). Cognitive inflexibility and pre-frontal dysfunction in schizophrenia and mania. *The British Journal of Psychiatry*, 157, 50–54.
- Moritz, S., Woodward, T. S., & Rodriguez-Raecke, R. (2006). Patients with schizophrenia do not produce more false memories than controls but are more confident in them. *Psychological Medicine*, 36, 659–667.
- Morriss, R. (2002). Clinical importance of inter-episode symptoms in patients with bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, 72 Suppl 1, S3–S13.
- Morselli R (2002), “Clinical importance of inter-episode symptoms in patients with bipolar affective disorder.” *Journal of Affective Disorders* ; 72: S3-S13.
- Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A., & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *Lancet*, 359, 241–7. doi:10.1016/S0140-6736(02)07450-0
- Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological Medicine*, 29, 1307–1321.
- Murray RM, Sham P, Van Os J et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 2004 ; 71 : 405-16.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009. Update 2009. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 38.
- Nivoli, A. M. a, Murru, A., Goikolea, J. M., Crespo, J. M., Montes, J. M., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2012). New treatment guidelines for acute bipolar mania: a critical review. *Journal of affective disorders*, 140(2), 125–41. doi:10.1016/j.jad.2011.10.015
- Norlander, B., & Eckhardt, C. (2005). Anger, hostility, and male perpetrators of intimate partner violence: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 25, 119–152.
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 7 Suppl 5, 43–52.
- Olsavsky AK, Brotman MA, RutenberG JG, et al. Amygdala hyperactivation during face emotion processing in unaffected youth at risk for bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51:294-303.
- Otto M, Simon N, Wisniewski S, et al. Prospective 12- month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry* 2006;189: 20—5.

- Perry, A., Tarrier, N., Morriss, R., McCarthy, E., & Limb, K. (1999). Randomised controlled trial of efficacy of teaching patients with bipolar disorder to identify early symptoms of relapse and obtain treatment. *BMJ British Medical Journal*, 318, 149–153.
- Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H. S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., & Musetti, L. (2000). Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Comprehensive Psychiatry*, 41, 13–18.
- Perugi G, Akiskal H, Toni C, et al. The temporal relationship between anxiety disorders and (hypo)mania: a retrospective examination of 63 panic, social phobic and obsessive-compulsive patients with comorbid bipolar disorder. *J Affect Disord* 2001;67:199—206.
- Philippot, P., Kornreich, C., Blair, S., Baert, I., Den Dulk, A., Le Bon, O., et al. (1999). Alcoholics' deficits in the decoding of emotional facial expression. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 23, 1031–1038.
- Post RM. The impact of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:5-10.
- Pramyothin P, Khaodiar L. Metabolic syndrome with the atypical antipsychotics. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(5):460- 6.
- Presig M., Fenton B.T, Stevens DE.E et coll. (2001). Familial relationship between mood disorders and alcoholism. *Comprehensive psychiatry*, 42, 87-95.
- Pringuey, D., Cherikh, F., Tibile, O., & Giordana, B. (2010). [Treatment of a first depressive episode in bipolar disorder]. *L'Encéphale*, 36 Suppl 1, S27–33. doi:10.1016/S0013-7006(10)70007-5.
- Pringuey, D., Fakra, E., Cherikh, F., Jover, F., Giordana, B., Clad, C., ... Azorin, J. M. (2012). [Endophenotypes of the biorhythms and the sleep in depression]. *L'Encéphale*, 38 Suppl 3, S116–20. doi:10.1016/S0013-7006(12)70089-1
- Quanbeck C.D, Stone D.C,McDermott B.E et coll. (2005). Relationship between criminal arrest and community treatment history among patient with bipolar disorder. *Psychiatric services*, 56, 847-852.
- Quraishi, S., & Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 72, 209–226.
- Rakofsky, J. J., & Dunlop, B. W. (2013). Do alcohol use disorders destabilize the course of bipolar disorder? *Journal of affective disorders*, 145(1), 1–10. doi:10.1016/j.jad.2012.06.012
- Randall, F., Corcoran, R., Day, J. C., & Bentall, R. P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognitive Neuropsychiatry*, 8, 287–294.

- Regier, A. A., Narrow, W. E., & Rae, D. S. (1990). The Epidemiology of Anxiety Disorders: The Epidemiologic Catchment Area (ECA) Experience. *Journal of Psychiatric Research*, 24, 3–14.
- Reinares, M., Colom, F., Sánchez-Moreno, J., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Comes, M., ... Vieta, E. (2008). *Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. Bipolar Disorders* (Vol. 10, pp. 511–519).
- Robinson, L. J., Thompson, J. M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A. H., Ferrier, I. N., & Moore, P. B. (2006). A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 93, 105–115.
- Robinson JL., M. E.-G. (2008). Fronto-limbic circuitry in euthymic bipolar disorder : evidence for prefrontal activation. *Psychiatry Research*, 164, 106-113.
- Rosenthal, N. E., Sack, D. A., Gillin, J. C., Lewy, A. J., Goodwin, F. K., Davenport, Y., ... Wehr, T. A. (1984). *Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Archives of General Psychiatry* (Vol. 41, pp. 72–80).
- Rouillon F. *Un enjeu de santé publique. Troubles bipolaires : pratiques, recherches et perspectives*. M. LEBOYER. 2005 : 1-6.
- Rubinsztein, J. S., Michael, A., Paykel, E. S., & Sahakian, B. J. (2000). Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychological Medicine*, 30, 1025–1036.
- Sajatovic M. (2004). Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatric services*, 55, 264-269.
- Salkovskis PM, Atha C, Storer D. Cognitive-behavioral problem solving in the treatment of patients who repeatedly attempt suicide. A controlled trial. *Br J Psychiatry* 1990;157:871–6.
- Salloum IM, Cornelius JR, Daley DC, Kirisci L, Himmelhoch JM, Thase ME. Efficacy of valproate maintenance in patients with bipolar disorder and alcoholism: a double- blind placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:37-45.
- Samalin, L., Charpeaud, T., & Guillaume, S. (2011). [Guidelines for the biological treatment of bipolar depression]. *L'Encéphale*, 37 Suppl 3, S218–23. doi:10.1016/S0013-7006(11)70057-4
- Samalin, L., & Llorca, P.-M. (2012). [Methodological approach to inter “guideline” variability in the management of bipolar disorders]. *L'Encéphale*, 38(2), 126–32. doi:10.1016/j.encep.2011.07.004

- Samamé C, M. D. (2012, April). Social cognition in euthymic bipolar disorder : systematic review and meta-analytic approach. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 125(4), pp. 266-280.
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M. C., Besche, C., & Widlöcher, D. (1997). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia research*, 25, 199–209.
- Schürhoff, F., Bellivier, F., Jouvent, R., Mouren-Siméoni, M. C., Bouvard, M., Allilaire, J. F., & Leboyer, M. (2000). Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal of Affective Disorders*, 58, 215–221.
- Scott, J., & Tacchi, M. J. (2002). *A pilot study of concordance therapy for individuals with bipolar disorders who are non-adherent with lithium prophylaxis*. *Bipolar Disorders* (Vol. 4, pp. 386–392).
- Seidel EM, Habel U, Finkelmeyer A, et al. Risk or resilience? Empathic abilities in patients with bipolar disorders and their first-degree relatives. *J Psychiatr Res* 2012;46:382-8.
- Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness- based cognitive therapy for depression: a new approach to preventing relapse. New York: Guilford; 2001.
- Sentissi O. « Espérance de vie des patients bipolaires ». *L'Encéphale, Supplément 5*, Décembre 2007 : S187-S191.
- Shamay-Tsoory, S. G., & Aharon-Peretz, J. (2007). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45, 3054–3067.
- Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepsenwol, O., & Levkovitz, Y. (2009). Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 21, 59–67.
- Simon N, Otto M, Wisniewski S, et al. Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004;161:2222—9.
- Simon, G. E., Ludman, E. J., Bauer, M. S., Unützer, J., & Operskalski, B. (2006). Long-term effectiveness and cost of a systematic care program for bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 63, 500–508.
- Simon N, Zalta A, Otto M, et al. The association of comorbid anxiety disorders with suicide attempts and suicidal ideation in outpatients with bipolar disorder. *J Psychiatry Res* 2007;41:255—64.
- Skinner B.F, Science and human behaviour, New York, MacMillan, 1953.

- Société Française d'Alcoologie, Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes). Conférence de consensus 1999 – Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant. *Alcoo- logie et Addictologie* 1999;21(2S):1S-220S.
- Soeiro-de-Souza, M. G., Bio, D. S., David, D. P., Rodrigues Dos Santos Jr., D., Kerr, D. S., Gattaz, W. F., ... Moreno, R. A. (2012). COMT Met (158) modulates facial emotion recognition in bipolar I disorder mood episodes. *JOURNAL OF AFFECTIVE DISORDERS*, 136, 370–376.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640–656.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., Calder, A., Keane, J., & Young, A. (2003). Acquired theory of mind impairments in individuals with bilateral amygdala lesions. *Neuropsychologia*, 41, 209–20.
- Strakowski S.M, Del Bello M.P (2000). The co-occurrence of bipolar and substance use disorders. *Clinical psychology review*, 20, 191-206.
- Strakowski SM, Adler CM, Holland SK, et al. Abnormal FMRI brain activation in euthymic bipolar disorder patients during a counting stroop interference task. *Am J Psychiatry* 2005;162:1697- 705.
- Strakowski, S. M., Delbello, M. P., & Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10, 105–116.
- Strauss, M. E., Bohannon, W. E., Stephens, J. H., & Pauker, N. E. (1984). Perceptual span in schizophrenia and affective disorders. *The Journal of nervous and mental disease*, 172, 431–435.
- Stuss, D. T., Gallup, G. G., & Alexander, M. P. (2001). The frontal lobes are necessary for “theory of mind”. *Brain: A journal of neurology*, 124, 279–86. doi:10.1093/brain/124.2.279
- Swan A.C, Dougherty D.M, Pazzaglia P.J et coll. (2004). Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar disorders*, 9, 204-212.
- Swan A.C et coll. (2007). Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar disorders*, 9, 206-212.
- Swann AC, Dougherty DM, Pazzaglia PJ, Pham M, Stinberg JL, Moeller FG. Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2005;162:1680–7
- Sylvia LG, Ametrano RM, Nierenberg AA. Exercise treatment for bipolar disorder: potential mechanisms of action mediated through increased neurogenesis and decreased allostatic load. *Psychother Psychosom*. 2010;79:87- 96.

- Thauvin i, Limosin F. « clinique des états mixtes » *EMC Psychiatrie (Elsevier Masson SAS, Paris)*, 2007 : 37-455-D-10.
- Thoma, P., Winter, N., Juckel, G., & Roser, P. (2013). Mental state decoding and mental state reasoning in recently detoxified alcohol-dependent individuals. *Psychiatry research*, 205(3), 232–40. doi:10.1016/j.psychres.2012.08.042
- Tohen M et coll. (2000). The McLean-Harvard first-episode project : 6month symptomatic and fonctional outcome in affective and non-affective psychosis. *Biological Psychiatry*, 48, 467-476.
- Torkamani A, Topol EJ, Schork NJ. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome- wide association. *Genomics* 2008;92(5):265- 72.
- Torrent, C., Del Mar Bonnin, C., Martínez-Arán, A., Valle, J., Amann, B. L., González-Pinto, A., ... Vieta, E. (2013). Efficacy of Functional Remediation in Bipolar Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Study. *The American journal of psychiatry*. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12070971
- Tremblay LK, Naranjo CA, Cardenas L, Herrmann N, Busto UE. Probing brain reward system function in major depressive disorder: altered response to dextroamphetamine. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:409-16.
- Tremblay S (2002), *Point de vu des intervenants de la santé dans l'évaluation du fonctionnement des rôles sociaux*. Université du Québec.
- Van Den Bulke, D., & Henry, C. (2005). intérêt de l'analyse du tempérament chez les sujets bipolaires. *L'Encéphale*, 31, 207–11.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 41–46.
- Van Rossum, I., Haro, J. M., Tenback, D., Boomsma, M., Goetz, I., Vieta, E., & van Os, J. (2008). Stability and treatment outcome of distinct classes of mania. *European psychiatry: the journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(5), 360–7. doi:10.1016/j.eurpsy.2008.02.005
- Verdoux, H., & Liraud, F. (2000). Neuropsychological function in subjects with psychotic and affective disorders. Relationship to diagnostic category and duration of illness. *European psychiatry the journal of the Association of European Psychiatrists*, 15, 236–243.
- Vidailhet, P. (2009). [Psychosis, bipolar disorders and cognition]. *L'Encéphale*, 35 Suppl 5, S164–7. doi:10.1016/S0013-7006(09)72522-9

- Vieta E, Colom F, Corbella B et al. Clinical correlates of psychiatric comorbidity in bipolar I patients. *Bipolar Disord*. 2001 Oct ; 3 (5) : 253-8.
- Vieta, E., Pacchiarotti, I., Scott, J., Sánchez-Moreno, J., Di Marzo, S., & Colom, F. (2005). Evidence-based research on the efficacy of psychologic interventions in bipolar disorders: a critical review. *Current Psychiatry Reports*, 7, 449–455.
- Vieta E. The influence of medications on neurocognition in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scand* 2009;120:414- 5.
- Vieta E. Tertiaryism in Psychiatry: The Barcelona «Clinic» Bipolar Disorders Programme. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc)* 2011;4:1- 4.
- Vieta, E., & Valentí, M. (2013). Mixed states in DSM-5: Implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders*, 148(1), 28–36. doi:10.1016/j.jad.2013.03.007
- Wang J, Zhao X, He M. Is BDNF biological link between depression and type 2 diabetes mellitus? *Med Hypotheses* 2012;79(2):255- 8.
- Watson J, Le Behaviorisme (1920), Paris, CEPL, coll. « Les classiques de la psychologie », 1972.
- Weiss R.D, Kolodziej M, Griffin M L et coll. (2004) Substance use and perceived symptom improvement among patients with bipolar disorder and substance dependence. *Journal of affective disorders*, 79, 279-283.
- Weiss, R. D., Griffin, M. L., Kolodziej, M. E., Greenfield, S. F., Najavits, L. M., Daley, D. C., ... Hennen, J. A. (2007). A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 100–107.
- Weissman, M. M., Wickramaratne, P., Merikangas, K. R., Leckman, J. F., Prusoff, B. A., Caruso, K. A., ... Gammon, G. D. (1984). Onset of major depression in early adulthood. Increased familial loading and specificity. *Archives of General Psychiatry*, 41, 1136–1143.
- Wessa M, L. J. (2009). Emotional processing in bipolar disorder: behavioural and neuroimaging findings. *International Review of Psychiatry*, 21(4), pp. 357-67.
- Wicker, B., Perrett, D. I., Baron-cohen, S., & Decety, J. (2003). Being the target of another's emotion : a PET study. *Neuropsychologia*, 41, 139–146.
- Winokur G. (1973). The types of affective disorders. *Journal of Nervous Mental Diseases*, 156(2), 82-96.

- Winokur G, Coryell W, Akiskal HS, Maser JD, Keller MB, Endicott J, et al (1995): Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: Familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *Am J Psychiatry* 152:365–372.
- Wolf, F., Brüne, M., & Assion, H.-J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 12, 657–666.
- Woodruff, D. P. (1978, December). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral and Brain Sciences*, 1(04), pp. 515-526.
- Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009;11:225—55.
- Yechiam, E., Hayden, E. P., Bodkins, M., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2008). Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach. *Psychiatry Research*, 161, 142–152.
- Zuckerman M. Behavioral expression and biological bases on sensation seeking, New York, Cambridge University Press, 1994.
- Zullino D.F, Khazaal Y. (2008). The “rut metaphor”: a conceptualization of attractor-shaping properties of addictive drugs. *Substance use & misuse*, 43, 469-479.

VII.ANNEXES

Annexe 1 : Exemple de consentement



FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Projet de recherche

« Etude sur les liens ~~Cognitive~~-Cliniques influençant la Cognition sociale chez les troubles bipolaires ».

Nature de l'étude

L'objectif de ce travail est de mieux comprendre les déficits de la cognition sociale chez les troubles bipolaires.

Cadre du projet

Cette étude s'effectue dans le cadre du projet de Master 1 en Psychologie de Lisa FARRUGGIO, Université de Nice – Sophia Antipolis, sous la direction de Mme IAKIMOVA Enseignant-chercheur en Psychologie, Université de Nice – Sophia Antipolis.

Déroulement de la participation

La participation à cette étude consiste à effectuer une tâche sur ordinateur et à compléter un questionnaire. La durée maximum de participation est de 45min pour l'ensemble de l'étude. L'entrevue n'est pas enregistrée.

Attention : Le but de cette participation est scientifique. Les données recueillies n'ont de valeur que sur le plan du groupe. Les outils utilisés dans le cadre de cette étude n'ont aucune valeur diagnostique et l'entrevue proposée ne remplace en aucune manière une consultation chez un psychologue ou psychiatre.

Risques ou inconvénients possibles liés à la participation

Il n'y a aucun risque connu lié à la participation à cette recherche.

Droit de refus et de retrait

Vous avez été sollicité pour participer à cette recherche. Vous êtes tout à fait en droit de refuser d'y participer ou de mettre fin à votre participation à tout instant sans préjudice.

Dans ce cas-là, les données vous concernant seront détruites. Vous pouvez aussi refuser de répondre à certaines questions sans conséquence négative pour vous.

Confidentialité et gestion des données

Nous garantissons la protection et la confidentialité des données personnelles. Les données seront rendues anonymes dans un délai de deux mois (l'accès à votre identité sera impossible pour qui que ce soit, même pour les membres de l'équipe de recherche). En attendant cette anonymisation, elles seront confidentielles et leur consultation n'est autorisée que par les organisateurs de la recherche et les prestataires dûment habilités. Votre droit d'accès à ces données s'exerce à tout moment conformément à la loi « informatique et liberté » du 6 janvier 1978, modifiée le 1^{er} juillet 1994.

Remerciements

Votre collaboration est précieuse pour la réalisation de la recherche et nous vous remercions grandement d'y participer.

Signature

Je, soussigné(e) _____ consens librement à participer à la recherche intitulée : « Etude sur le dysfonctionnement de la cognition sociale associé aux troubles bipolaires ». J'ai pris connaissance du formulaire et je comprends le but, la nature, les risques et les inconvénients du projet de recherche. Je suis satisfait(e) des explications, précisions et réponses qui m'ont été fournies quant à ma participation à ce projet.

Date :

Signature avec mention « lu et approuvé » :

Annexe 2: Young Maniac Rating Scale (YMRS)

Échelle de manie de R.C. YOUNG

traduction S. Favre, J.-M. Aubry , A. McQuillan, G. Bertschy,

Guide pour attribuer des points aux items : le but de chaque item est d'estimer la sévérité de cette anomalie chez le patient. Lorsque plusieurs descriptions sont données pour un degré particulier de sévérité, une seule description est suffisante pour pouvoir attribuer ce degré.

Les descriptions données sont des guides. On peut les ignorer si c'est nécessaire pour évaluer la sévérité, mais ceci doit plutôt être l'exception que la règle.

1. Élévation de l'humeur

0. Absente

1. Légèrement ou possiblement élevée lorsqu'on l'interroge
2. Élévation subjective nette ; optimiste, plein d'assurance ; gai ; contenu approprié
3. Élevée, au contenu inapproprié ; plaisantin
4. Euphorique ; rires inappropriés ; chante

2. Activité motrice et énergie augmentées

0. Absentes

1. Subjectivement élevées
2. Animé ; expression gestuelle plus élevée
3. Énergie excessive ; parfois hyperactif ; agité (peut être calmé)
4. Excitation motrice ; hyperactivité continue (ne peut être calmé)

3. Intérêt sexuel

0. Normal ; non augmenté

1. Augmentation légère ou possible
2. Clairement augmenté lorsqu'on l'interroge
3. Parle spontanément de la sexualité ; élabore sur des thèmes sexuels ; se décrit comme étant hypersexuel
4. Agissements sexuels manifestes (envers les patients, les membres de l'équipe, ou l'évaluateur)

4. Sommeil

0. Ne rapporte pas de diminution de sommeil

1. Dort jusqu'à une heure de moins que d'habitude
2. Sommeil réduit de plus d'une heure par rapport à l'habitude
3. Rapporté un moins grand besoin de sommeil
4. Nie le besoin de sommeil

5. Irritabilité

0. Absente

1. Subjectivement augmentée
2. Irritable par moment durant l'entretien ; épisodes récents d'énervement ou de colère dans le service

3. Fréquemment irritable durant l'entretien ; brusque ; abrupt
4. Hostile, non coopératif ; évaluation impossible

6. Discours (débit et quantité)

0. Pas augmenté
1. Se sent bavard
2. Augmentation du débit ou de la quantité par moment ; prolixe par moment
3. Soutenu ; augmentation consistante du débit ou de la quantité ; difficile à interrompre
4. Sous pression ; impossible à interrompre ; discours continu

7. Langage – troubles de la pensée

0. Absent
1. Circonstanciel ; légère distractivité ; pensées rapides
2. Distractivité ; perd le fil de ses idées ; change fréquemment de sujet ; pensées accélérées
3. Fuite des idées ; réponses hors sujet ; difficile à suivre ; fait des rimes, écholalie
4. Incohérent ; communication impossible

8. Contenu

0. Normal
1. Projets discutables ; intérêts nouveaux
2. Projet(s) particulier(s) ; hyper religieux
3. Idées de grandeur ou de persécution ; idées de référence
4. Délires ; hallucinations

9. Comportement agressif et perturbateur

0. Absent, coopératif
1. Sarcastique ; parle fort par moment, sur la défensive
2. Exigeant ; fait des menaces dans le service
3. Menace l'évaluateur ; crie ; évaluation difficile
4. Agressif physiquement ; destructeur ; évaluation impossible

10. Apparence

0. Soignée et habillement adéquat
1. Légèrement négligé
2. Peu soigné ; modérément débraillé ; trop habillé
3. Débraillé ; à moitié nu ; maquillage criard
4. Complètement négligé ; orné ; accoutrement bizarre

11. Introspection

0. Présente ; admet être malade ; reconnaît le besoin de traitement
1. Éventuellement malade
2. Admet des changements de comportement, mais nie la maladie

Annexe 3: échelle de dépression d'Hamilton



Echelle HDRS (échelle de dépression de Hamilton)

1) Humeur dépressive (tristesse, sentiment d'être sans espoir, impuissant, auto-dépréciation)

- 0 Absent
- 1 Ces états affectifs ne sont signalés que si l'on interroge le sujet.
- 2 Ces états affectifs sont signalés verbalement spontanément.
- 3 Le sujet communique ces états affectifs non verbalement (expression faciale, attitude, voix, pleurs).
- 4 Le sujet ne communique pratiquement que ses états affectifs dans ses communications spontanées verbales et non verbales.

2) Sentiments de culpabilité

- 0 Absent.
- 1 S'adresse des reproches à lui-même, a l'impression qu'il a causé un préjudice à des gens.
- 2 Idées de culpabilité ou ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables.
- 3 La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité.
- 4 Entend des voix qui l'accusent ou le dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes.

3) Suicide

- 0 Absent
- 1 A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue.
- 2 Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même.
- 3 Idées ou gestes de suicide.
- 4 Tentatives de suicide.

4) Insomnie du début de nuit

- 0 Absent.
- 1 Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir.
- 2 Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir.

5) Insomnie du milieu de nuit

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Le malade se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit.
- 2 Il se réveille pendant la nuit.

6) Insomnie du matin

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort.
- 2 Incapable de se rendormir s'il se lève.

7) Travail et activités

- 0 Pas de difficulté.
- 1 Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente.
- 2 Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, ou décrite directement par le malade ou indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations.
- 3 Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité.
- 4 A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle.

8) Ralentissement (lenteur de la pensée et du langage, baisse de la faculté de concentration, baisse de l'activité motrice)

- 0 Langage et pensées normaux.
- 1 Léger ralentissement à l'entretien.
- 2 Ralentissement manifeste à l'entretien.
- 3 Entretien difficile.
- 4 Stupeur.

9) Agitation

- 0 Aucune
- 1 Crispations, secousses musculaires.
- 2 Joue avec ses mains, ses cheveux, etc.
- 3 Bouge, ne peut rester assis tranquille.
- 4 Se tord les mains, ronge ses ongles, arrache ses cheveux, se mord les lèvres.

10) Anxiété psychique

- 0 Aucun trouble.
- 1 Tension subjective et irritabilité.
- 2 Se fait du souci à propos de problèmes mineurs.
- 3 Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage.
- 4 Peurs exprimées sans que l'on pose de questions.

11) Anxiété somatique (bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation, transpiration, soupirs)

- 0 Absente.
- 1 Discrète.
- 2 Moyenne.
- 3 Grave.
- 4 Frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle.

12) Symptômes somatiques gastro-intestinaux

- 0 Aucun.
- 1 Perte d'appétit mais mange sans y être poussé. Sentiment de lourdeur abdominale.
- 2 A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux.

13) Symptômes somatiques généraux

- 0 Aucun
- 1 Lourdeur dans les membres, dans le dos ou la tête. Douleurs dans le dos, céphalées, douleurs musculaires, perte d'énergie et fatigabilité.
- 2 Si n'importe quel symptôme est net.

14) Symptômes génitaux (perte de libido, troubles menstruels)

- 0 Absents.
- 1 Légers.
- 2 Graves.

15) Hypochondrie

- 0 Absente
- 1 Attention concentrée sur son propre corps.
- 2 Préoccupations sur sa santé.
- 3 Plaintes fréquentes, demandes d'aide.
- 4 Idées délirantes hypochondriaques.

16) Perte de poids

A : selon les dires du malade

- 0 Pas de perte de poids.
- 1 Perte de poids probable liée à la maladie actuelle.
- 2 Perte de poids certaine.

B : appréciée par pesées

- 0 Moins de 500 g de perte de poids par semaine.
- 1 Plus de 500 g de perte de poids par semaine.
- 2 Plus de 1 kg de perte de poids par semaine.

17) Prise de conscience

- 0 Reconnaît qu'il est déprimé et malade.
- 1 Reconnaît qu'il est malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, à un besoin de repos, etc.
- 2 Nie qu'il est malade.

Résultats :

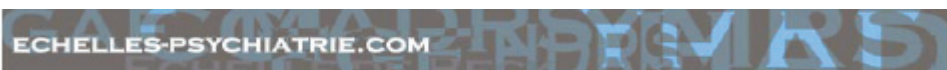
Cette échelle doit surtout être utilisée non pas pour faire le diagnostic de dépression mais pour apprécier les composantes de celle-ci.

Elle est significative pour un score > 15 et permet le suivi de l'évolution.

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs, J.D.Guelfi, S.Criquillon-Doublet, Laboratoires Ardix, 1993

Annexe 4 : échelle de Bec



Echelle de Beck (BDI : Beck Depression Inventory)

- A**
- 0 Je ne me sens pas triste
 - 1 Je me sens cafardeux ou triste
 - 2 Je me sens tout le temps cafardeux ou triste et je n'arrive pas à en sortir
 - 3 Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter
- B**
- 0 Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir
 - 1 J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir
 - 2 Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer
 - 3 Je sens qu'il n'y a aucun espoir pour mon avenir et que la situation ne peut s'améliorer
- C**
- 0 Je n'ai aucun sentiment d'échec de ma vie
 - 1 J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens
 - 2 Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs
 - 3 J'ai un sentiment d'échec complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants)
- D**
- 0 Je ne me sens pas particulièrement insatisfait
 - 1 Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances
 - 2 Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit
 - 3 Je suis mécontent de tout
- E**
- 0 Je ne me sens pas coupable
 - 1 Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps
 - 2 Je me sens coupable
 - 3 Je me juge très mauvais et j'ai l'impression que je ne vauds rien
- F**
- 0 Je ne suis pas déçu par moi-même
 - 1 Je suis déçu par moi-même
 - 2 Je me dégoûte moi-même
 - 3 Je me hais
- G**
- 0 Je ne pense pas à me faire du mal
 - 1 Je pense que la mort me libérerait
 - 2 J'ai des plans précis pour me suicider
 - 3 Si je le pouvais, je me tuerais
-

H

- 0 Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens
- 1 Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois
- 2 J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens et j'ai peu de sentiments pour eux
- 3 J'ai perdu tout intérêt pour les autres et ils m'indiffèrent totalement

I

- 0 Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume
- 1 J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision
- 2 J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions
- 3 Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision

J

- 0 Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant
- 1 J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux
- 2 J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique qui me fait paraître disgracieux
- 3 J'ai l'impression d'être laid et repoussant

K

- 0 Je travaille aussi facilement qu'auparavant
- 1 Il me faut faire un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose
- 2 Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

L

- 0 Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude
- 1 Je suis fatigué plus facilement que d'habitude
- 2 Faire quoi que ce soit me fatigue
- 3 Je suis incapable de faire le moindre travail

M

- 0 Mon appétit est toujours aussi bon
- 1 Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude
- 2 Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant
- 3 Je n'ai plus du tout d'appétit

Résultats :

Le score varie de 0 à 39.

- 0 à 3 : pas de dépression
- 4 à 7 : dépression légère
- 8 à 15 : dépression d'intensité moyenne à modérée
- 16 et plus : dépression sévère

Références :

Dépression et syndromes anxio-dépressifs : J.D. Gueiff et Coll, Ardis Médical.
Evaluation clinique et psychométrique des états dépressifs : J. Coltraux, Collection Scientifique Survector, 1985.

Annexe 5 : échelle BPRS

ECHELLE DE COTATION PSYCHIATRIQUE BREVE

Nom _____

Date _____

Testeur _____

INSTRUCTIONS : Ce formulaire consiste en 24 symptômes, dont chacun doit être évalué sur une échelle de sévérité de 7 points, allant de "absent" à "extrêmement sévère". Si un symptôme particulier n'est pas évalué, écrire PE pour Pas Evalué. Entourer le numéro qui correspond le mieux au terme décrivant la condition du patient pendant l'interview.

PE : Pas Evalué

1 : Absent

2 : Très léger

3 : Léger

4 : Modéré

5 : Modérément sévère

6 : Sévère

7 : Extrêmement sévère

Temps de référence pour l'évaluation : _____

Questions 1 à 12 basées sur l'auto-observation du patient pendant l'interview. Les questions 12 et 13 sont également évaluées sur le comportement ou langage observés pendant l'interview. Citer des exemples.

1. Préoccupation somatique	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
2. Anxiété	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
3. Dépression	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
4. Tendances suicidaires	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
5. Sentiment de culpabilité	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
6. Hostilité	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
7. Humeur élevée	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
8. Mégalomanie	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
9. Suspicion	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
10. Hallucinations	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
11. Pensées inhabituelles	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
12. Comportement bizarre	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
13. Négligence personnelle	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
14. Désorientation	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____

Questions 15 à 24 basées sur le comportement et le langage du patient observés pendant l'interview.

15. Désorganisation conceptuel.	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
16. Affect émoussé	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
17. Retrait émotionnel	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
18. Ralentissement moteur	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
19. Tension	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
20. Absence de coopération	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
21. Excitation	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
22. Distractibilité	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
23. Hyperactivité motrice	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____
24. Maniérismes et attitudes	PE	1	2	3	4	5	6	7	_____

Annexe 6 : échelle d'insight MD

Annexe 4 - Mood Disorder Insight Scale (MDIS) - Sturman 2003

MDIS Echelle d'évaluation de l'insight dans les troubles de l'humeur

	D'accord	Ne sait pas	Pas d'accord
1. Je me sens bien mentalement.	-	-	<input type="checkbox"/> 2
1a. Si D'accord ou Ne sait pas : je me suis toujours senti bien mentalement.	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 2
2. Je présente des symptômes ou des problèmes en rapport avec l'humeur.	<input type="checkbox"/> 2	-	-
2a. Si Pas d'accord ou Ne sait pas : j'ai présenté des symptômes ou des problèmes en rapport avec l'humeur.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 0 passer à 5
3. Certains de mes symptômes ou problèmes liés à l'humeur sont en rapport avec la façon dont mon cerveau fonctionne.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. Mes symptômes ou problèmes d'humeur sont dus à un trouble de la santé mentale.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. Avez-vous déjà vécu des expériences inhabituelles ? (par ex. entendre des voix, hallucinations, idées délirantes, idées de persécution, de grandeur) Si NON, passez 5a.	- si confirmé, ne pas coter 5a - si non confirmé par médecin, coter 0 à 5a		
5a. Si OUI : Les situations inhabituelles que je vis, ou que j'ai vécues sont dues à un trouble de la santé mentale.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai besoin d'être suivi par un psychiatre (ou un généraliste) pour mes troubles de l'humeur.	<input type="checkbox"/> 2	-	-
6a. Si Pas d'accord ou Ne sait pas : Il y a eu une période où j'avais besoin d'être suivi par un psychiatre (ou un généraliste) pour mes troubles de l'humeur.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 0

	D'accord	Ne sait pas	Pas d'accord
7.J'ai besoin d'un traitement médicamenteux pour m'aider (pour mon trouble de l'humeur).	<input type="checkbox"/> 2	-	-
7a. Si Pas d'accord ou Ne sait pas :Il y a eu une période où j'avais besoin d'un traitement médicamenteux pour m'aider (pour mon trouble de l'humeur).	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0,5	<input type="checkbox"/> 0
8.Avez-vous déjà été hospitalisé (pour ces symptômes ou problèmes liés à l'humeur) ?			
NON-passez 8a			
8a.Si OUI : Mon hospitalisation est/était nécessaire.	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Sous-groupes	Items n°	Score maxi du sous-groupe
Prise de conscience des symptômes	1, 2	4
Attribution	3, 4, (5a)	4 (ou 6 ajusté à 4)
Nécessité du traitement	6, 7, (8a)	4 (ou 6 ajusté à 4)
TOTAL sur 12		
(les items entre parenthèses indiquent qu'ils ne sont pas applicables à tous les patients)		

AJUSTEMENT des Scores pour les sous-groupes « Attribution » et « Nécessité du traitement » :

0,5/6 = 0,33/4	3,5/6 = 2,33/4
1 /6 = 0,66/4	4/6 = 2,66/4
1,5/6 = 1/4	4,5/6 = 3/4
2/6 = 1,33/4	5/6 = 3,33/4
2,5/6 = 1,66/4	5,5/6 = 3,66/4
3/6 = 2/4	6/6 = 4/4

Annexe 7 : échelle de fonctionnement social GAF

Global Assessment of Functioning (GAF) Scale

(From DSM-IV-TR, p. 34.)

Consider psychological, social, and occupational functioning on a hypothetical continuum of mental health-illness. Do not include impairment in functioning due to physical (or environmental) limitations.

Code	(Note: Use intermediate codes when appropriate, e.g., 45, 68, 72.)
100 91	Superior functioning in a wide range of activities, life's problems never seem to get out of hand, is sought out by others because of his or her many positive qualities. No symptoms.
90 81	Absent or minimal symptoms (e.g., mild anxiety before an exam), good functioning in all areas, interested and involved in a wide range of activities, socially effective, generally satisfied with life, no more than everyday problems or concerns (e.g. an occasional argument with family members).
80 71	If symptoms are present, they are transient and expectable reactions to psychosocial stressors (e.g., difficulty concentrating after family argument); no more than slight impairment in social, occupational or school functioning (e.g., temporarily falling behind in schoolwork).
70 61	Some mild symptoms (e.g. depressed mood and mild insomnia) OR some difficulty in social, occupational, or school functioning (e.g., occasional truancy, or theft within the household), but generally functioning pretty well, has some meaningful interpersonal relationships.
60 51	Moderate symptoms (e.g., flat affect and circumstantial speech, occasional panic attacks) OR moderate difficulty in social, occupational, or school functioning (e.g., few friends, conflicts with peers or co-workers).
50 41	Serious symptoms (e.g., suicidal ideation, severe obsessional rituals, frequent shoplifting) OR any serious impairment in social, occupational, or school functioning (e.g., no friends, unable to keep a job).
40 31	Some impairment in reality testing or communication (e.g., speech is at times illogical, obscure, or irrelevant) OR major impairment in several areas, such as work or school, family relations, judgment, thinking, or mood (e.g., depressed man avoids friends, neglects family, and is unable to work; child frequently beats up younger children, is defiant at home, and is failing at school).
30 21	Behavior is considerably influenced by delusions or hallucinations OR serious impairment in communication or judgment (e.g., sometimes incoherent, acts grossly inappropriately, suicidal preoccupation) OR inability to function in almost all areas (e.g., stays in bed all day; no job, home, or friends).
20 11	Some danger of hurting self or others (e.g., suicide attempts without clear expectation of death; frequently violent; manic excitement) OR occasionally fails to maintain minimal personal hygiene (e.g., smears feces) OR gross impairment in communication (e.g., largely incoherent or mute).
10 1 0	Persistent danger of severely hurting self or others (e.g., recurrent violence) OR persistent inability to maintain minimal personal hygiene OR serious suicidal act with clear expectation of death. Inadequate information.

Annexe 8 : échelle d'anxiété STAI

Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte

INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TR

STAI Forme Y-A *

		Non	Plutôt	Plutôt	Oui
		non	non	oui	
1	Je me sens calme.				
2	Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.				
3	Je me sens tendu(e), crispé(e).				
4	Je me sens surmené(e).				
5	Je me sens tranquille, bien dans ma peau.				
6	Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).				
7	L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.				
8	Je me sens content(e).				
9	Je me sens effrayé(e).				
10	Je me sens à mon aise.				
11	Je sens que j'ai confiance en moi.				
12	Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.				
13	J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).				
14	Je me sens indécis(e).				
15	Je suis décontracté(e), détendu(e).				
16	Je suis satisfait(e).				
17	Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).				
18	Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).				
19	Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).				
20	Je me sens de bonne humeur, aimable.				

* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi J

INVENTAIRE D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ANXIÉTÉ ÉTAT-TRAIT

STAI Forme Y-B *

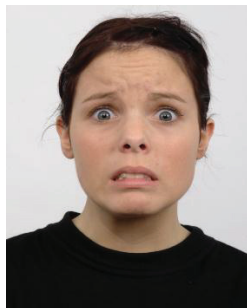
	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21	Je me sens de bonne humeur, aimable.			
22	Je me sens nerveux (nerveuse) et agité(e).			
23	Je me sens content(e) de moi.			
24	Je voudrais être aussi heureux (heureuse) que les autres semblent l'être.			
25	J'ai un sentiment d'échec.			
26	Je me sens reposé(e).			
27	J'ai tout mon sang-froid.			
28	J'ai l'impression que les difficultés s'accumulent à un tel point que je peux plus les surmonter.			
29	Je m'inquiète à propos de choses sans importance.			
30	Je suis heureux(se).			
31	J'ai des pensées qui me perturbent.			
32	Je manque de confiance en moi.			
33	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.			
34	Je prends facilement des décisions.			
35	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.			
36	Je suis satisfait(e).			
37	Des idées sans importance trottent dans ma tête, me dérangent.			
38	Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.			
39	Je suis une personne posée, solide, stable.			
40	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.			

* Spielberger CD, 1983. Traduction française Schweitzer MB et Paulhan I, 1990. D'après Guelfi JD (58)

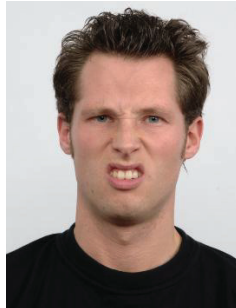
Annexe 9 : Reconnaissance Faciale Emotionnelle



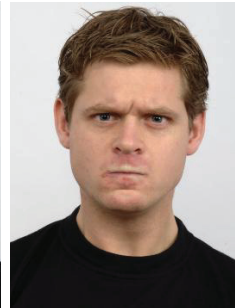
« Joie »



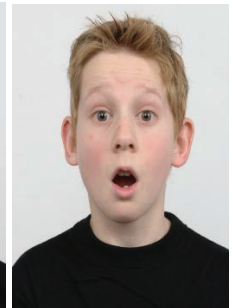
« Peur »



« Dégout »



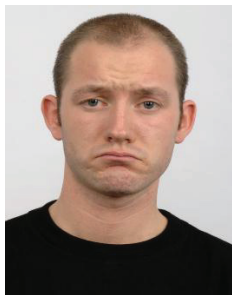
« Colère »



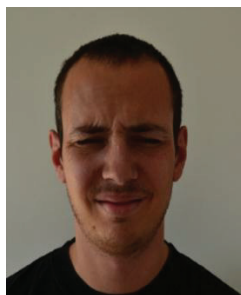
« Surprise »



« Neutre »



« Tristesse »



« Douleur »

Annexe 10 : Ambiguous Intention Hostility Questionnaire

AIHQ- version traduite

Situation 1 : Chez l'épicier quelqu'un se faufile devant vous dans la file d'attente et vous dit : « Je suis pressé ».

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne passe devant vous sur la file d'attente ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne est passé devant vous exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne d'avoir passé devant vous sur la file d'attente ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 2 : Un de vos amis glisse sur la glace et vous fait tomber par terre en vous entraînant dans sa chute.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle votre ami vous a fait tomber ?

.....

.....
.....

B. Pensez-vous que cette personne vous a fait tomber exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de vous avoir fait tomber ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....
.....
.....

Situation 3 : Vous avez un nouvel emploi depuis trois semaines. Un jour, vous voyez un de vos nouveaux collègues dans la rue. Vous vous dirigez vers cette personne pour lui dire « bonjour », mais il/elle passe à côté de vous sans vous saluer.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle votre collègue est passé à côté de vous sans vous saluer ?

.....
.....
.....

B. Pensez-vous que votre collègue a fait cela exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de ne pas vous avoir salué ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 4 : Vous marchez sous la pluie lorsqu'une voiture fait un écart sur la route pour éviter d'écraser un chat et roulant dans une flaque vous éclabousse.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle la voiture vous a éclaboussé ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que le conducteur de cette voiture vous a éclaboussé exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement NON	probablement NON	peut-être NON	Peut-être OUI	Probablement OUI	catégoriquement OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de vous avoir éclaboussé ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 5: Vous avez rendez-vous chez une personne qui est importante pour vous. Lorsque vous arrivez chez elle, sa secrétaire vous informe que la personne que vous devez rencontrer est absente; elle a décidé de prendre un jour de congé.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne n'a pas tenu compte de votre rendez-vous ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne a fait cela exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de ne pas avoir tenu compte de votre rendez-vous ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 6 : Vous êtes assis(e) dans le bus côté couloir. A l'arrêt suivant, une personne monte dans le bus; elle commence à marcher alors que le bus démarre et elle vous marche sur le pied.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne vous a marché sur le pied ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne a fait cela exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de vous avoir marché sur le pied ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 7 : Vos voisins écoutent de la musique à plein volume. Vous frappez à leur porte pour leur demander de diminuer le son. Un quart d'heure après, la musique est encore aussi forte.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle vos voisins mettent la musique en plein volume de nouveau ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que vos voisins ont augmenté le volume de la musique exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Combien vous en voudriez à vos voisins d'avoir augmenté le volume de la musique de nouveau ?

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

Pas du tout

Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 8 : Dans un centre commercial, vous passez devant un groupe d'adolescents et vous entendez qu'ils se mettent à rire juste après que vous soyez passé à côté eux.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle ces adolescents se sont mis à rire après que vous soyez passé à côté d'eux ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que ces personnes se sont mis à rire après votre passage exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à ces adolescents d'avoir commencé à rire après votre passage ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous spontanément dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 9 : Alors que vous êtes au volant de votre voiture, le chauffeur de la voiture derrière vous klaxonne et vous double en vous coupant la route.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne vous a coupé la route ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que la personne vous a coupé la route exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez au conducteur de cette voiture de vous avoir coupé la route ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 10 : Vous deviez rencontrer un nouvel ami pour déjeuner restaurant, mais il n'est jamais venu.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle ce nouvel ami n'est pas venu au restaurant ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que ce nouvel ami n'est pas venu exprès ?

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

catégoriquement NON	probablement NON	peut-être NON	Peut-être OUI	Probablement OUI	catégoriquement OUI
------------------------	---------------------	------------------	------------------	---------------------	------------------------

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de ne pas venir au restaurant ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 11 : Cela faisait un bon bout de temps que vous cherchiez une place de parking lorsque vous en avez vu une en face de vous. Vous avez mis votre clignotant, vous avez commencé à vous diriger vers la place lorsque quelqu'un autre conducteur vous double et prend la place que vous aviez choisi.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle le conducteur de cette voiture a pris votre place de parking ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne a pris la place que vous avez choisi exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement NON	probablement NON	peut-être NON	Peut-être OUI	Probablement OUI	catégoriquement OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne d'avoir pris votre place de parking ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 12 : Vous êtes en train de danser dans un club et quelqu'un vous bouscule dans le dos.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne vous bouscule ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne vous a bousculé exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne de vous avoir bousculé ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 13 : Vous appelez un ami et laissez un message sur son répondeur en lui demandant de vous rappeler. Une semaine passe et il ne vous a toujours pas rappelé.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle vos amis ne vous ont pas appelé ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que vous pensez qu'ils ne vous ont pas rappelé exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à vos amis de ne pas vous avoir appelé ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 14 : Vous regardez un match de foot dans un bar en buvant un jus de fruit. Tout d'un coup, l'équipe locale marque un but, ce qui provoque une vive acclamation des supporters dans le bar. Quelqu'un vous pousse le bras et votre verre se renverse sur vos vêtements.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle la personne a poussé votre bras ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne a poussé votre bras exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne d'avoir poussé votre bras ?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Situation 15 : La veille de votre rendez-vous, la personne que vous deviez rencontrer vous appelle pour l'annuler. C'est tout simplement la troisième fois que cela arrive.

A. Selon vous, quelle est la vraie raison pour laquelle cette personne a annulé votre rendez-vous ?

.....

.....

.....

B. Pensez-vous que cette personne a annulé le rendez-vous exprès ?

1	2	3	4	5	6
catégoriquement	probablement	peut-être	Peut-être	Probablement	catégoriquement
NON	NON	NON	OUI	OUI	OUI

C. A quel point cela vous mettrait-il en colère ?

1	2	3	4	5
Pas du tout en colère				Très en colère

D. Est-ce que vous en voudriez à cette personne d'avoir annulé votre rendez-vous?

1	2	3	4	5
Pas du tout				Beaucoup

E. Que feriez-vous dans cette situation ?

.....

.....

.....

Cahier d' évaluation :

Date :

N°

Coordonnées :

Critères d' inclusion :

- âgé de 18 à 70ans
- diagnostic trouble bipolaire type I ou II selon DSM-IV
- euthymique après vérification des échelles de dépression : Hamilton < ou = 7 ,Young < ou = 6 . Par ailleurs , 2 groupes :
 - patients ambulatoires , dernier épisode thymique 3mois avant inclusion
 - patients hospitalisés, sortie définitive programmée pour les 3 prochains jours avant inclusion
- ne pas présenter des signes de démence , ni de retard mental , ni avoir des antécédents de traumatismes crâniens .
- consentement signé

-1° test : vérifier l' **euthymie** chez les patients bipolaires :échelles Hamilton/dépression OU autoquestionnaire de BECK

Et Young/manie

-2° test :

*Participation à un groupe de **psychoéducation** :

*bipolaires alcooliques (seuil de dépendance → échelles de **dépendance** en OH évaluée selon DSM-IV / SCID- I)

I. Population étudiée :

-caractéristiques socio-démographiques des patients :

- 1) sexe
- 2) âge
- 3) situation familiale : marié, célibataire, divorcé, veuf
- 4) nombre d'enfants :
- 5) niveau d'études : primaire , collège , lycée , supérieur
- 6) profession :
- 7) ressources : travail, chômage, invalidité, retraite
- 8) mesure de protection : sauvegarde , tutelle...
- 9) Latéralisation :

-caractéristiques cliniques de la population étudiée :

- 1) diagnostic : trouble bipolaire de type I ou type 2 selon DSM IV
- 2) nature du dernier épisode : dépressif, maniaque, hypomaniaque, mixte
- 3) éléments psychotiques :
- 4) Age de début :
- 5) nombre et lieu d'hospitalisations : hospitalier , clinique privée
- 6) hospitalisations sous contrainte :
- 7) date dernière hospitalisation : moins d' 1an
- 8) antécédent de TS :
- 9) habitudes alimentaires :

10) participation à un groupe de psychoéducation ou à une association :

11) autres comorbidités : trouble anxieux , TOC ...

12) ATCD Familiaux :

13) ATCD maltraitance :

- traitements pris par les patients :

1) nombre moyen de médicaments :

2) type de médicaments : thymorégulateur , antidépresseur , anxiolytiques ...

II. Matériel et méthodes :

- échelles de cognitions sociales :

3° test attribution : interprétation ,émotion, comportement par **échelle AIHQ**

- situation intentionnelle : « passer la file d'attente »

- accidentelle : « bière renversée »

- ambiguë : « pas venu au RDV »

4° test émotions faciales : **reconnaissance émotions faciales**

5° test insight : **Mood disorders insight scale (MDIS)**

6° test - qualité de vie : GAF

Annexe 12 : population générale des sujets bipolaires et des sujets contrôle

Variable	Statistiques Descriptives (BP analyse aout-last)				
	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Age	35	50,22857	27,00000	68,0000	11,36063
NiveauEtud	35	11,51429	5,00000	18,0000	3,24827
Dern Episode Maniac	35	0,28571	0,00000	1,0000	0,45835
Dern Ep Dep	35	0,45714	0,00000	1,0000	0,50543
BDI	27	10,03704	0,00000	26,0000	7,41351
HDRS	35	3,11429	0,00000	8,0000	2,60961
YMRS	35	2,17143	0,00000	12,0000	2,89508
Addict	35	0,40000	0,00000	1,0000	0,49705
BPRS	24	26,50000	0,00000	57,0000	18,59640
AgeDébut	35	27,97143	13,00000	63,0000	12,18361
NbHospi	35	7,82857	0,00000	104,0000	17,25328
NbTS	35	1,67143	0,00000	14,0000	3,21747
EGF	34	54,32353	25,00000	102,0000	17,61838
Insight	34	9,43471	4,50000	12,0000	2,11491
Emotion	34	0,68726	0,41638	0,9374	0,11627
BRColère	34	0,62629	0,33300	1,0000	0,22842
BRTristesse	34	0,68965	0,16600	1,0000	0,22543
BRSurprise	34	0,88635	0,16600	1,0000	0,17816
BRJoie	34	0,97026	0,83000	1,0000	0,06520
BRDégout	34	0,70526	0,00000	1,0000	0,26935
BRPeur	34	0,45447	0,00000	1,0000	0,25402
BRNeutre	34	0,76812	0,00000	1,0000	0,25325
BRDouleur	34	0,40059	0,00000	1,0000	0,31500
SitINT-HB	34	1,92025	1,00000	3,0000	0,38913
SitINT-IS	34	4,49865	2,20000	5,8000	0,97373
SitINT-AS	34	3,11511	1,40000	4,6000	0,78024
SitINT-BS	34	2,97054	1,00000	4,6000	0,86348
SitINT-AB	34	2,25638	1,40000	4,0000	0,50932
SitACC-HB	34	1,21865	0,95747	2,7500	0,36309
SitACC-IS	34	1,61431	1,00000	4,6000	0,68322
SitACC-AS	34	1,36335	1,00000	3,4000	0,50097
SitACC-BS	34	1,30654	0,94259	3,8000	0,58446
SitACC-AB	34	1,68972	1,00000	2,2500	0,39672
SitAMB-HB	34	1,52936	1,00000	2,8000	0,43131
SitAMB-IS	34	2,65534	1,00000	4,2000	0,60904
SitAMB-AS	34	1,76154	1,00000	4,2000	0,71432
SitAMB-BS	34	1,62099	1,00000	3,4000	0,57164
SitAMB-AB	34	1,73028	1,00000	2,5000	0,36179
BLAME-ACC	34	3,51370	1,66667	5,0000	0,79698
BLAME-INT	34	2,76857	1,33333	4,0667	0,56949
BLAME-AMB	34	2,13862	1,33333	2,9333	0,34297

Variable	Statistiques Descriptives (CONTROLESanalyse Controle-last)				
	N Actifs	Moyenne	Minimum	Maximum	Ecart-type
Age	30	44,26667	20,00000	70,00000	17,47892
NiveauEtud	30	13,86667	8,00000	22,00000	3,12645
STAI 1	30	31,16667	20,00000	47,00000	8,16250
STAI 2	30	35,20000	24,00000	61,00000	8,13846
BDI	30	3,50000	0,00000	12,00000	2,63596
BRColère	30	0,78067	0,16000	1,00000	0,21252
BRTristesse	30	0,73667	0,33000	1,00000	0,22658
Emotion	30	0,79533	0,33000	1,00000	0,12913
BRSurprise	30	0,92667	0,50000	1,00000	0,13042
BRJoie	30	0,96067	0,33000	1,00000	0,13734
BRDégout	30	0,83667	0,00000	1,00000	0,23505
BRPeur	30	0,69433	0,33000	1,00000	0,21297
BRNeutre	30	0,85967	0,00000	1,00000	0,22839
BRDouleur	30	0,57400	0,00000	1,00000	0,30227
SitINT-HB	30	2,36586	1,50000	3,00000	0,35749
SitINT-IS	30	4,94145	3,80000	5,80000	0,52501
SitINT-AS	30	3,40500	2,00000	4,60000	0,59581
SitINT-BS	30	3,36042	1,60000	4,80000	0,80120
SitINT-AB	30	2,44007	1,33333	3,20000	0,45981
SitACC-HB	30	1,03770	0,85739	1,80000	0,18144
SitACC-IS	30	1,60129	1,00000	2,80000	0,52929
SitACC-AS	30	1,61120	1,00000	3,00000	0,45635
SitACC-BS	30	1,44849	1,00000	2,40000	0,33409
SitACC-AB	30	1,63587	1,00000	2,60000	0,38338
SitAMB-HB	30	1,69082	1,00000	2,80000	0,51251
SitAMB-IS	30	3,10371	1,00000	5,40000	1,08035
SitAMB-AS	30	2,10920	1,00000	3,40000	0,53155
SitAMB-BS	30	2,27893	1,00000	4,20000	0,67225
SitAMB-AB	30	2,22600	1,40000	3,00000	0,41389
BLAME-ACC	30	1,55366	1,00000	2,60000	0,37543
BLAME-INT	30	3,90229	2,66667	4,86667	0,55890
BLAME-AMB	30	2,49728	1,00000	4,33333	0,69030

Variable	Testst ; Classmt : Groupe (BP analyse Controle-last)										
	Groupe1: BP Groupe2: CTRL										
	Moyenne BP	Moyenne CTRL	Valeur t	dl	p	N Actifs BP	N Actifs CTRL	Ecart-Type BP	Ecart-Type CTRL	Ratio F Variances	p Variances
Age	50,2285	44,2666	1,6524	63	0,10342	35	30	11,3606	17,4789	2,36714	0,01676
NiveauEtuc	11,5142	13,8666	-2,9612	63	0,00431	35	30	3,2482	3,1264	1,07944	0,83959
BDI	10,0370	3,5000	4,5259	55	0,00003	27	30	7,4135	2,6359	7,90989	0,00000

Annexe 13 : population patients bipolaires alcoolodépendants/ non dépendants

Variable	Tests t ; Classmt : Addict (BP analyse Controle)								
	Groupe1: 0 Groupe2: 1								
	Moyenne 0	Moyenne 1	Valeur t	dl	p	N Actifs 0	N Actifs 1	Ecart-Type 0	
Sexe	0,76190	0,85714	-0,46710	33	0,643498	21	14	0,62488	
Age	46,80952	55,35714	-2,31641	33	0,026890	21	14	11,39570	
Nb Enfant	1,00000	1,35714	-1,10012	33	0,279240	21	14	0,94868	
Célibataire	0,38095	0,14286	1,53530	33	0,134244	21	14	0,49761	
Divorcé/séparé	0,33333	0,35714	-0,14121	33	0,888564	21	14	0,48305	
eNCOUPLE	0,23810	0,50000	-1,61286	33	0,116300	21	14	0,43644	
NiveauEtud	11,90476	10,92857	0,86784	33	0,391749	21	14	3,23890	
Travail	0,38095	0,42857	-0,27386	33	0,785898	21	14	0,49761	
MesureProtection	0,09524	0,00000	1,17876	33	0,246924	21	14	0,30079	
Invalidité/aide	0,61905	0,57143	0,27386	33	0,785898	21	14	0,49761	
Traitement	1,00000	1,00000		33		21	14	0,00000	
AD	0,47619	0,57143	-0,53862	33	0,593765	21	14	0,51177	
APA	0,61905	0,85714	-1,53530	33	0,134244	21	14	0,49761	
NL	0,19048	0,21429	-0,16759	33	0,867932	21	14	0,40237	
BZD	0,33333	0,28571	0,28904	33	0,774359	21	14	0,48305	
HYP	0,33333	0,50000	-0,97101	33	0,338608	21	14	0,48305	
THYM	0,61905	0,64286	-0,13872	33	0,890518	21	14	0,49761	
EpMixte	0,14286	0,42857	-1,94202	33	0,060711	21	14	0,35857	
Dern Episode Maniac	0,38095	0,14286	1,53530	33	0,134244	21	14	0,49761	
Dern Ep Dep	0,47619	0,42857	0,26931	33	0,789368	21	14	0,51177	
HDRS	2,52381	4,00000	-1,68309	33	0,101797	21	14	2,60037	
YMRS	2,14286	2,21429	-0,07045	33	0,944258	21	14	3,15096	
ElemPsycho	0,59524	0,35714	1,39945	33	0,171009	21	14	0,49038	
BPRS	28,37500	22,75000	0,69055	22	0,497068	16	8	18,16177	
AgeDébut	26,71429	29,85714	-0,74269	33	0,462926	21	14	9,87999	
Trouble alimentaire	0,28571	0,28571	-0,00000	33	1,000000	21	14	0,46291	
Trouble anxieux	0,42857	0,42857	0,00000	33	1,000000	21	14	0,50709	
antécédent BP	0,42857	0,50000	-0,40452	33	0,688440	21	14	0,50709	
maltraitance	0,33333	0,07143	1,84345	33	0,074260	21	14	0,48305	
NbHospi	10,61905	3,64286	1,17857	33	0,246996	21	14	21,90542	
Amb/Hospi	0,66667	0,71429	-0,28904	33	0,774359	21	14	0,48305	
NbTS	1,69048	1,64286	0,04226	33	0,966546	21	14	3,58286	
EGF	57,95238	48,46154	1,55919	32	0,128788	21	13	19,62263	

Annexe 14 : ANOVA émotions

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (BP analyse Controle) Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	280,7088	1	280,7088	2403,674	0,000000
Groupe	1,5021	1	1,5021	12,862	0,000661
Erreur	7,2406	62	0,1168		
TYPEEMOT	11,3658	7	1,6237	38,763	0,000000
TYPEEMOT*Groupe	0,7453	7	0,1065	2,542	0,014243
Erreur	18,1793	434	0,0419		

Annexe15 :emotionst-tests

Emotion	0,687257	0,795333	-3,52344	62	0,000806	34	30	0,116273
---------	----------	----------	----------	----	----------	----	----	----------

Variable	Tests t ; Classmt : Groupe (BP analyse Controle) Groupe1: BP Groupe2: CTRL								
	Moyenne BP	Moyenne CTRL	Valeur t	dl	p	N Actifs BP	N Actifs CTRL	Ecart-Type BP	Ecart-Type CTRL
BRColère	0,626294	0,780667	-2,78703	62	0,007051	34	30	0,228419	0,212521
BRTristesse	0,689647	0,736667	-0,83068	62	0,409342	34	30	0,225434	0,226584
BRSurprise	0,886353	0,926667	-1,02094	62	0,311249	34	30	0,178158	0,130419
BRJoie	0,970265	0,960667	0,36393	62	0,717148	34	30	0,065205	0,137338
BRDégout	0,705265	0,836667	-2,06619	62	0,042995	34	30	0,269354	0,235054
BRPeur	0,454471	0,694333	-4,06250	62	0,000139	34	30	0,254020	0,212971
BRNeutre	0,768118	0,859667	-1,51063	62	0,135962	34	30	0,253247	0,228390
BRDouleur	0,400588	0,574000	-2,23961	62	0,028712	34	30	0,314999	0,302274

Annexe 16 : corrélations émotions

Variable	Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)						
	Emotion	BRColère	BRTristesse	BRSurprise	BRJoie	BRDégout	BRPeur
Sexe	-,0852 p=,637	,0105 p=,954	-,1528 p=,396	-,1305 p=,469	,0944 p=,601	,1419 p=,431	,0072 p=,968
Age	-,4392 p=,011	-,5724 p=,001	-,2809 p=,113	-,0431 p=,812	-,1377 p=,445	-,1793 p=,318	-,1489 p=,408
Célibataire	-,0756 p=,676	,1092 p=,545	-,1186 p=,511	,1287 p=,475	-,0641 p=,723	-,0799 p=,658	-,0355 p=,844
Divorcé/séparé	-,0018 p=,992	-,1087 p=,547	-,1241 p=,491	-,2832 p=,110	,0030 p=,987	-,0547 p=,762	,1982 p=,269
NiveauEtud	,4661 p=,006	,4381 p=,011	,3718 p=,033	,0614 p=,734	-,1325 p=,462	,2609 p=,142	-,0304 p=,867
Travail	,1127 p=,532	,1985 p=,268	,0425 p=,814	,0786 p=,664	-,0708 p=,695	,1163 p=,519	-,1440 p=,424
Invalidité/aide	-,1127 p=,532	-,1985 p=,268	-,0425 p=,814	-,0786 p=,664	,0708 p=,695	-,1163 p=,519	,1440 p=,424
TypeBP	-,2335 p=,191	-,0387 p=,831	,0572 p=,752	-,1178 p=,514	,1363 p=,449	-,3467 p=,048	,1130 p=,531
HDRS	,0515 p=,776	-,0341 p=,850	-,0081 p=,964	,2127 p=,235	-,0339 p=,852	,1590 p=,377	-,1263 p=,484
YMRS	-,1550 p=,389	-,1405 p=,436	-,0073 p=,968	-,4909 p=,004	-,1778 p=,322	-,1673 p=,352	,1679 p=,350
Addict	,2136 p=,233	,1891 p=,292	,0188 p=,917	,1354 p=,452	,0980 p=,587	,2486 p=,163	-,1192 p=,509
AgeDébut	-,1807 p=,314	-,4625 p=,007	,0214 p=,906	-,0591 p=,744	-,1218 p=,499	-,1166 p=,518	-,1760 p=,327
NbHospi	,0842 p=,641	,0005 p=,998	,2474 p=,165	,0896 p=,620	,0929 p=,607	-,0692 p=,702	,1650 p=,359
Amb/Hospi	-,0427 p=,814	-,0788 p=,663	,0311 p=,864	-,1421 p=,430	-,1681 p=,350	,3317 p=,059	-,2432 p=,173
NbTS	-,1910 p=,287	-,0776 p=,668	-,0831 p=,646	-,3145 p=,075	,1804 p=,315	-,3418 p=,052	,0734 p=,685
EGF	,2395 p=,180	,2609 p=,142	,1740 p=,333	,0666 p=,713	,2441 p=,171	-,1142 p=,527	,3010 p=,089

Variable	Emotion	BRColère	BRTristesse	BRSurprise	BRJoie	BRDégout	BRPeur	BRNeutre
BPRS	-,7172 p=,006	-,4559 p=,117	-,3324 p=,267	,0135 p=,965	,0458 p=,882	-,2491 p=,412	-,5298 p=,063	-,7197 p=,006

Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)		
Variable	BRNeutre	BRDouleur
Sexe	-,1577 p=,381	-,0833 p=,645
Age	-,4183 p=,015	-,0207 p=,909
Célibataire	-,1669 p=,353	-,0663 p=,714
Divorcé/séparé	,1272 p=,481	,1138 p=,528
NiveauEtud	,5292 p=,002	,1522 p=,398
Travail	-,1565 p=,384	,2620 p=,141
Invalidité/aide	,1565 p=,384	-,2620 p=,141
TypeBP	,0707 p=,696	-,5117 p=,002
HDRS	-,0106 p=,953	,0248 p=,891
YMRS	-,1364 p=,449	,0919 p=,611
Addict	,1505 p=,403	,1581 p=,379
AgeDébut	-,1817 p=,312	,2157 p=,228
NbHospi	-,0399 p=,826	-,0608 p=,737
Amb/Hospi	-,0432 p=,811	-,0457 p=,800
NbTS	,0716 p=,692	-,1500 p=,405
EGF	,2345 p=,189	-,0325 p=,857

Variable	BRDouleur
BPRS	-,1523 p=,619

Variable	Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)	
	BRNeutre	BRDouleur
Sexe	-,1577 p=,381	-,0833 p=,645
Age	-,4183 p=,015	-,0207 p=,909
Célibataire	-,1669 p=,353	-,0663 p=,714
Divorcé/séparé	,1272 p=,481	,1138 p=,528
NiveauEtud	,5292 p=,002	,1522 p=,398
Travail	-,1565 p=,384	,2620 p=,141
Invalidité/aide	,1565 p=,384	-,2620 p=,141
TypeBP	,0707 p=,696	-,5117 p=,002
HDRS	-,0106 p=,953	,0248 p=,891
YMRS	-,1364 p=,449	,0919 p=,611
Addict	,1505 p=,403	,1581 p=,379
AgeDébut	-,1817 p=,312	,2157 p=,228
NbHospi	-,0399 p=,826	-,0608 p=,737
Amb/Hospi	-,0432 p=,811	-,0457 p=,800
NbTS	,0716 p=,692	-,1500 p=,405
EGF	,2345 p=,189	-,0325 p=,857

Annexe 17 : ANOVA AIHQ

Effet	Analyse de Variance avec Mesures Répétées (BP analyse Controle) Paramétrisation sigma-restreint Décomposition efficace de l'hypothèse				
	SC	Degré de Liberté	MC	F	p
Ord.Orig.	4699,632	1	4699,632	3176,152	0,000000
Groupe	17,043	1	17,043	11,518	0,001206
Erreur	91,739	62	1,480		
TYPESITU	457,196	2	228,598	367,824	0,000000
TYPESITU*Groupe	7,011	2	3,505	5,640	0,004524
Erreur	77,064	124	0,621		
TYPEINDI	215,281	4	53,820	171,012	0,000000
TYPEINDI*Groupe	1,783	4	0,446	1,416	0,229153
Erreur	78,049	248	0,315		
TYPESITU*TYPEINDI	117,483	8	14,685	97,637	0,000000
TYPESITU*TYPEINDI*Groupe	2,986	8	0,373	2,481	0,012043
Erreur	74,602	496	0,150		

Annexe 18 : AIHQ

Variable	Tests t ; Classmt : Groupe (BP analyse Controle) Groupe1: BP Groupe2: CTRL								
	Moyenne BP	Moyenne CTRL	Valeur t	dl	p	N Actifs BP	N Actifs CTRL	Ecart-Type BP	Ecart-Type CTRL
SitINT-HB	1,920248	2,365862	-4,74822	62	0,000013	34	30	0,389125	0,357490
SitINT-IS	4,498654	4,941446	-2,22079	62	0,030028	34	30	0,973727	0,525005
SitINT-AS	3,115105	3,405000	-1,65319	62	0,103347	34	30	0,780235	0,595812
SitINT-BS	2,970540	3,360424	-1,86421	62	0,067027	34	30	0,863479	0,801203
SitINT-AB	2,256376	2,440068	-1,50646	62	0,137028	34	30	0,509323	0,459813
SitACC-HB	1,218650	1,037696	2,46956	62	0,016295	34	30	0,363093	0,181441
SitACC-IS	1,614312	1,601290	0,08439	62	0,933017	34	30	0,683215	0,529293
SitACC-AS	1,363349	1,611203	-2,05878	62	0,043723	34	30	0,500967	0,456347
SitACC-BS	1,306539	1,448493	-1,17147	62	0,245893	34	30	0,584456	0,334089
SitACC-AB	1,689718	1,635873	0,55042	62	0,584009	34	30	0,396719	0,383380
SitAMB-HB	1,529356	1,690815	-1,36841	62	0,176121	34	30	0,431310	0,512511
SitAMB-IS	2,655339	3,103705	-2,07607	62	0,042040	34	30	0,609037	1,080355
SitAMB-AS	1,761543	2,109203	-2,18430	62	0,032731	34	30	0,714317	0,531552
SitAMB-BS	1,620995	2,278935	-4,23146	62	0,000078	34	30	0,571643	0,672252
SitAMB-AB	1,730277	2,226004	-5,11334	62	0,000003	34	30	0,361789	0,413890
BLAME-ACC	3,513700	1,553662	12,31061	62	0,000000	34	30	0,796984	0,375426
BLAME-INT	2,768567	3,902290	-8,01687	62	0,000000	34	30	0,569489	0,558904
BLAME-AMB	2,138618	2,497281	-2,67976	62	0,009424	34	30	0,342971	0,690305

Annexe 19 : corrélations AIHQ

Variable	Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)						
	SitINT-HB	SitINT-IS	SitINT-AS	SitINT-BS	SitINT-AB	SitACC-HB	SitACC-IS
Sexe	,0864 p=,633	,1102 p=,541	,0738 p=,683	,0876 p=,628	-,3355 p=,056	,0655 p=,717	,0646 p=,721
Age	,0542 p=,764	-,2012 p=,261	-,0027 p=,988	-,0040 p=,982	-,0158 p=,930	,3011 p=,089	,3072 p=,082
Célibataire	-,3514 p=,045	-,3261 p=,064	-,3874 p=,026	-,2008 p=,263	,0482 p=,790	-,0051 p=,978	-,1805 p=,315
Divorcé/séparé	,0545 p=,763	,0089 p=,961	,1277 p=,479	,0628 p=,728	,0180 p=,921	,0537 p=,767	,1555 p=,387
NiveauEtud	,1458 p=,418	,3752 p=,031	,2925 p=,099	,1904 p=,289	,1681 p=,350	-,1978 p=,270	-,1360 p=,451
Travail	-,1115 p=,537	-,0484 p=,789	-,0820 p=,650	-,1250 p=,488	,0077 p=,966	,0292 p=,872	,0416 p=,818
Invalidité/aide	,1115 p=,537	,0484 p=,789	,0820 p=,650	,1250 p=,488	-,0077 p=,966	-,0292 p=,872	-,0416 p=,818
TypeBP	-,1006 p=,577	,1545 p=,391	,0596 p=,742	,0786 p=,664	-,4445 p=,010	-,3111 p=,078	-,0770 p=,670
HDRS	,0051 p=,978	,2054 p=,252	,3406 p=,052	,2168 p=,225	,2655 p=,135	-,3275 p=,063	-,2408 p=,177
YMRS	-,1537 p=,393	-,1957 p=,275	-,2009 p=,262	-,1765 p=,326	,3897 p=,025	,4054 p=,019	,0423 p=,815
Addict	,5020 p=,003	,2279 p=,202	,1772 p=,324	,1519 p=,399	,1687 p=,348	,1430 p=,427	,0729 p=,687
AgeDébut	,1370 p=,447	-,0141 p=,938	,0110 p=,952	,0044 p=,981	,0185 p=,919	,2531 p=,155	,2586 p=,146
NbHospi	-,0103 p=,955	-,0244 p=,893	-,0329 p=,856	-,0304 p=,867	-,0051 p=,978	-,0042 p=,981	-,0557 p=,758
Amb/Hospi	-,0792 p=,661	-,0814 p=,652	-,0317 p=,861	,0020 p=,991	,1006 p=,577	-,3080 p=,081	-,5257 p=,002
NbTS	,0411 p=,821	-,3077 p=,082	-,1996 p=,265	-,1639 p=,362	,3627 p=,038	,2383 p=,182	-,1481 p=,411
EGF	-,0306 p=,866	-,1357 p=,451	-,3179 p=,071	-,2236 p=,211	-,0776 p=,668	-,0613 p=,735	-,2651 p=,136

psychoeducation	,1406 p=,543	,7137 p=,000	,6246 p=,002	,6581 p=,001	,1339 p=,563	-,3778 p=,091	-,0982 p=,672
-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	------------------	------------------

Variable	Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)					
	SitACC-AS	SitACC-BS	SitACC-AB	SitAMB-HB	SitAMB-IS	SitAMB-AS
Sexe	-,1545 p=,391	-,1724 p=,337	,1960 p=,274	,0464 p=,798	,0177 p=,922	-,1142 p=,527
Age	,1929 p=,282	,2780 p=,117	,1010 p=,576	,2363 p=,186	,2112 p=,238	,1711 p=,341
Célibataire	-,1133 p=,530	-,1255 p=,487	-,1862 p=,300	-,2246 p=,209	-,3468 p=,048	-,2202 p=,218
Divorcé/séparé	,1972 p=,271	,2411 p=,176	,1030 p=,568	,4728 p=,005	,2672 p=,133	,1697 p=,345
NiveauEtud	,0589 p=,745	,0029 p=,987	-,1830 p=,308	-,0358 p=,843	,1858 p=,301	,1520 p=,399
Travail	,1527 p=,396	,2271 p=,204	-,0968 p=,592	,0901 p=,618	-,0280 p=,877	,0273 p=,880
Invalidité/aide	-,1527 p=,396	-,2271 p=,204	,0968 p=,592	-,0901 p=,618	,0280 p=,877	-,0273 p=,880
TypeBP	-,2101 p=,241	-,1488 p=,408	,2944 p=,096	-,1201 p=,506	-,0664 p=,713	-,2086 p=,244
HDRS	-,0354 p=,845	-,1050 p=,561	,0377 p=,835	,0257 p=,887	,0965 p=,593	-,0658 p=,716
YMRS	,0638 p=,724	,0228 p=,900	-,0609 p=,736	,0444 p=,806	,0318 p=,861	,2276 p=,203
Addict	,0351 p=,846	,1533 p=,394	-,0830 p=,646	-,3053 p=,084	,1080 p=,550	,0775 p=,668
AgeDébut	,1278 p=,479	,0986 p=,585	,1194 p=,508	,1841 p=,305	,1765 p=,326	,1222 p=,498
NbHospi	-,0955 p=,597	-,0794 p=,661	,0215 p=,905	-,0526 p=,771	-,0362 p=,841	-,0563 p=,756
Amb/Hospi	-,3853 p=,027	-,3584 p=,041	-,3086 p=,081	-,2578 p=,147	-,3284 p=,062	-,3017 p=,088
NbTS	-,1170 p=,517	-,1096 p=,544	-,0929 p=,607	-,1269 p=,482	-,1744 p=,332	,0537 p=,767
EGF	-,2985 p=,092	-,2842 p=,109	-,2654 p=,136	-,1276 p=,479	-,2224 p=,213	-,1957 p=,275
psychoeducation	-,0068 p=,977	-,1743 p=,450	,1645 p=,476	-,4444 p=,044	,2636 p=,248	,0451 p=,846

Variable	Correlations (BP analyse.sta) Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=33 (Casewise deletion of missing data)				
	SitAMB-BS	SitAMB-AB	BLAME-ACC	BLAME-INT	BLAME-AMB
Sexe	-,1841 p=,305	-,0992 p=,583	,1015 p=,574	-,0212 p=,907	-,0681 p=,707
Age	,2966 p=,094	-,0395 p=,827	-,0859 p=,635	-,0101 p=,956	,0918 p=,612
Célibataire	-,1342 p=,457	-,2031 p=,257	-,3270 p=,063	-,2574 p=,148	-,1376 p=,445
Divorcé/séparé	,2080 p=,245	,1717 p=,339	,0739 p=,683	,1019 p=,572	,0893 p=,621
NiveauEtud	,0137 p=,940	,0797 p=,659	,3183 p=,071	,2805 p=,114	,1740 p=,333
Travail	,0814 p=,653	-,0402 p=,824	-,0834 p=,644	-,0883 p=,625	-,0771 p=,670
Invalidité/aide	-,0814 p=,653	,0402 p=,824	,0834 p=,644	,0883 p=,625	,0771 p=,670
TypeBP	-,2130 p=,234	,2419 p=,175	,1167 p=,518	-,0587 p=,745	-,2536 p=,154
HDRS	-,0513 p=,777	,3014 p=,088	,2573 p=,148	,3246 p=,065	,1712 p=,341
YMRS	,1611 p=,371	-,2177 p=,224	-,2084 p=,244	-,0634 p=,726	,1887 p=,293
Addict	,0967 p=,592	-,0427 p=,814	,2072 p=,247	,2094 p=,242	,2627 p=,140
AgeDébut	,0899 p=,619	-,0949 p=,599	-,0063 p=,972	,0060 p=,974	,0925 p=,609
NbHospi	-,0473 p=,794	-,0081 p=,964	-,0398 p=,826	-,0413 p=,820	-,0422 p=,816
Amb/Hospi	-,2337 p=,191	-,1406 p=,435	-,0566 p=,755	,0004 p=,998	-,0788 p=,663
NbTS	,0977 p=,589	-,2097 p=,242	-,2528 p=,156	-,0691 p=,703	,1210 p=,502
EGF	-,1798 p=,317	-,0664 p=,714	-,2355 p=,187	-,2751 p=,121	-,2389 p=,181

psychoeducation	-,1475 p=,524	,4714 p=,031	,7069 p=,000	,6539 p=,001	,4415 p=,045
-----------------	------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

Annexe 20 : Emotion alcoolodépendants

Variable	Tests t ; Classmt : Addict (BP analyse Controle)								
	Groupe1: 0 Groupe2: 1								
	Moyenne 0	Moyenne 1	Valeur t	dl	p	N Actifs 0	N Actifs 1	Ecart-Type 0	Ecart-Type 1
BRColère	0,698950	0,522500	2,36625	32	0,024190	20	14	0,251432	0,142569
BRTristesse	0,681650	0,701071	-0,24368	32	0,809033	20	14	0,253572	0,186524
BRSurprise	0,857500	0,927571	-1,13356	32	0,265402	20	14	0,204615	0,127555
BRJoie	0,974650	0,964000	0,46310	32	0,646424	20	14	0,061915	0,071540
BRDégout	0,691200	0,725357	-0,35908	32	0,721895	20	14	0,282461	0,258501
BRPeur	0,498850	0,391071	1,22689	32	0,228816	20	14	0,253907	0,249428
BRNeutre	0,774050	0,759643	0,16083	32	0,873238	20	14	0,302534	0,170000
BRDouleur	0,398100	0,404143	-0,05421	32	0,957102	20	14	0,254854	0,396140

Annexe 21 : AIHQ alcoolodépendants

Variable	Tests t ; Classmt : Addict (BP analyse Controle)								
	Groupe1: 0 Groupe2: 1								
	Moyenne 0	Moyenne 1	Valeur t	dl	p	N Actifs 0	N Actifs 1	Ecart-Type 0	Ecart-Type 1
SitINT-HB	1,760782	2,177847	-3,52339	32	0,001307	21	13	0,322460	0,355965
SitINT-IS	4,312121	4,799978	-1,44278	32	0,158800	21	13	1,114753	0,614020
SitINT-AS	2,898768	3,464574	-2,16687	32	0,037798	21	13	0,916239	0,246464
SitINT-BS	2,747140	3,331417	-2,00297	32	0,053712	21	13	1,004260	0,375589
SitINT-AB	2,228537	2,301346	-0,39989	32	0,691897	21	13	0,575738	0,396703
SitACC-HB	1,210034	1,232568	-0,17326	32	0,863541	21	13	0,287939	0,473317
SitACC-IS	1,536227	1,740450	-0,84330	32	0,405322	21	13	0,497500	0,918279
SitACC-AS	1,300012	1,465663	-0,93519	32	0,356694	21	13	0,365878	0,669843
SitACC-BS	1,185193	1,502559	-1,57266	32	0,125635	21	13	0,288070	0,856545
SitACC-AB	1,658346	1,740397	-0,58014	32	0,565882	21	13	0,398196	0,405018
SitAMB-HB	1,560640	1,478821	0,53166	32	0,598636	21	13	0,426617	0,451399
SitAMB-IS	2,557891	2,812756	-1,19339	32	0,241491	21	13	0,628536	0,564053
SitAMB-AS	1,683542	1,887544	-0,80493	32	0,426801	21	13	0,642593	0,828931
SitAMB-BS	1,528571	1,770295	-1,20647	32	0,236482	21	13	0,447552	0,725050
SitAMB-AB	1,718973	1,748536	-0,22819	32	0,820951	21	13	0,405153	0,292889
BLAME-ACC	3,304910	3,850976	-2,03139	32	0,050590	21	13	0,939929	0,273479
BLAME-INT	2,612681	3,020384	-2,13521	32	0,040498	21	13	0,664547	0,211219
BLAME-AMB	2,051977	2,278576	-1,95004	32	0,059978	21	13	0,373154	0,238849

Serment d'Hippocrate

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.